



- *Ранние* признаки — атаксия, дизартрия, недостаточность координации [23].
- *Умеренные* признаки — обычно возникают при концентрации препарата в крови в диапазоне 1,5-2,0 мэкв/л и характеризуются вялостью, тошнотой, нечленораздельностью речи и крупноразмашистым тремором.
- *Средней степени* выраженности — обычно возникают при концентрации препарата в крови в диапазоне 2,0-2,5 мэкв/л и чаще всего характеризуются выраженным тремором и другими расстройствами со стороны ЦНС, изменением ясности сознания вплоть до делирия, выраженной атаксией.
- *Тяжелая* выраженность — проявляется при уровне концентрации 2,5-3,0 мэкв/л и чаще всего характеризуются тяжелыми расстройствами сознания, спонтанными приступами тонического сокращения разгибателей конечностей, хореоатетозом, судорогами, комой и летальным исходом.

На ЭЭГ при этом наблюдается диффузное изменение медленных волн. Наиболее тяжелые состояния отравления возникают при острой передозировке препарата, при которой также наблюдаются и другие осложнения, такие как отек легких, пневмонии и сердечная аритмия.

Лечение острой передозировки препарата предполагает немедленную отмену лития и различные способы поддерживающей терапии, поскольку антидоты лития неизвестны. Первоначальные мероприятия, рекомендуемые Auld (1988), включают:

- *Лабораторные исследования* концентрации лития, креатинина, электролитов и осмотичности плазмы крови.
- *Промывание желудка.*
- Мониторинг поступления и выведения жидкости.
- Получение сведений о количестве и времени

приема лития.

- Оценка неврологического и психического статуса и обычная ЭЭГ [24].

При нормальной почечной функции все, что может потребоваться, — это осторожное выжидание, тщательное наблюдение за клиничес-

ким статусом и периодическое определение концентрации лития в крови.

Целью должно являться выведение лития из системы кровообращения и восстановление электролитного баланса. Целесообразно применение рвотных средств, промывания желудка. Форсирование диуреза, перитонеальный диализ и гемодиализ применяются только при состояниях средней и тяжелой степени выраженности (при уровне концентрации лития в крови превышающем 2,5 мэкв/л). В большинстве случаев отравления, даже при тяжелых состояниях, прогноз благоприятный. Однако существует вероятность возникновения в незначительном проценте случаев необратимых изменений нервной системы и почек. Смертельный исход является результатом возникновения циркуляторной или респираторной недостаточности.

Лекарственное взаимодействие

Существует несколько существенных вариантов лекарственного взаимодействия с литием, включая:

- Многие *нестероидные противовоспалительные средства* (индометацин, фенилбутазон, сулиндак, напроксен, диклофенак, ибупрофен) могут повышать уровень концентрации лития.
- *Диуретики* — *тиазиды* могут повышать уровень концентрации лития.
- *Индапамид* — нетиазидный сульфонамидный диуретик может повышать уровень концентрации лития.
- *Определенные антибиотики* (например, тетрациклины для перорального приема) могут снижать клиренс лития через почки, приводя к увеличению его концентрации в крови и возможной интоксикации [25, 26].
- Другие препараты, такие как *верапамил*, *кофеин*, *теофиллин*, *аминофиллин*, усиливая выведение лития из организма, вызывают снижение уровня его концентрации в крови ниже терапевтического порога [14].

Анальгетики, такие как аспирин или ацетаминофен, и диуретик фуросемид являются средствами выбора, так как они не влияют на процесс реабсорбции лития.

Периодически публикуются данные о нейротоксических реакциях на литий как в виде монотерапии, так и в комбинации с *антипсихотическими средствами, карбамазепитом, верапамилом или метилдопой*. Эти реакции чаще возникают у больных пожилого возраста (табл. 10.15). В то время как такие комбинации лекарственных средств часто бывают необходимы и обычно хорошо переносятся больными, здравый клинический смысл предполагает назначение только минимально терапевтически эффективных доз этих препаратов.

Проблема повышенного риска нейротоксических реакций при сочетании лития с антипсихотическими препаратами интенсивно обсуждается со времени опубликования сообщения **Cohen и Cohen [27-30]**. Возможные объяснения этому предполагают:

- Использование *больших доз* высокопотенцированных антипсихотических средств.
- *Токсические уровни* концентрации лития в крови.
- Появление *дополнительного или синергического эффекта* при использовании такой комбинации, что и повышает риск проявления нейротоксичности.

Таблица 10.15.
Литий. Нейротоксичность

Мозжечковые симптомы являются наиболее типичными неврологическими последствиями (включая тремор, сонливость, растерянность, дезориентировку, непроизвольные мышечные сокращения, атаксию, экстрапирамидную симптоматику и судорожные приступы)

К факторам риска относятся: Повышенная температура
Состояния после операционных вмешательств
Почечная недостаточность Ограничение поступления
пищи и соли в организм Пожилой возраст Острая
передозировка

Предрасполагающие сопутствующие медикаментозные
назначения: Нейролептики Карбамазепин
Блокаторы кальциевых каналов
Мочегонные средства Метилдопа

Нейротоксичность может тесно соотноситься с уровнем
концентрации лития в спинномозговой жидкости

- Диагностическая ошибка при распознавании *нейролептического злокачественного синдрома*.

Такая комбинация лекарственных средств используется часто и является достаточно безопасной, однако наилучшей тактикой будет назначение минимально эффективных дозировок как нейролептиков, так и лития.

ДИВАЛПРОЭКС

Наиболее тяжелые осложнения терапии дивалпроэксом относятся к его влиянию на функцию печени, а описанные случаи смерти связаны с развитием печеночной недостаточности. Чаще всего это отмечалось у больных моложе 10 лет (большинство из них не достигало и 2-летнего возраста), которым назначалась комбинация из двух противосудорожных препаратов для купирования судорожного синдрома [31]. Последние исследования указывают на то, что такие осложнения возникают с частотой 1 на 40 000 больных [32]. Мы не знаем ни одного сообщения о развитии печеночной недостаточности у взрослого на фоне монотерапии дивалпроэксом. После определения исходного уровня функции печени необходимо повторное его исследование спустя несколько недель после начала лечения, а затем каждые 3-6 месяцев. Конечно, ценность этих сведений достаточно спорна, и, пожалуй, более важно, чтобы больной знал и умел распознавать ранние признаки развития печеночной недостаточности. К ним относятся:

- Снижение *аппетита*.
- *Желудочно-кишечные расстройства* (тошнота, рвота боли в животе), отечность (в первую очередь под глазами).
- *Общее недомогание* или сонливость.
- Легкость формирования *синяков*.

К наиболее типичным побочным явлениям, испытываемым больными, относятся *тремор, тошнота и прибавка в весе* (табл. 10.16-10.18). Тремор достаточно слабый, аналогичный тому, который возникает при терапии литием. Желудочно-кишечные признаки могут быть сведены к минимуму (или вообще не возникают) при применении новой формы выпуска препарата —

Таблица 10.16.
Осложнения при терапии антиконвульсантами

Клоназепам	Карбамазепам	Дивалпрокс
Желудочно-кишечные расстройства Тошнота Рвота Диарея Седация Атаксия Тремор Прибавка в весе или исхудание Алопеция Полидипсия/полиурия	Желудочно-кишечные расстройства Тошнота, анорексия Рвота Седация Атаксия/скованность движений Головокружение Состояние неадекватной активности антидиуретического гормона	Желудочно-кишечные расстройства Тошнота Рвота Диарея Седация Тремор Прибавка в весе или исхудание Преходящая алопеция Отеки

Примечание: Побочные явления зависят от дозировки препарата и обратимы с течением времени. Рекомендуется начинать лечение с минимальных дозировок с их дальнейшим постепенным наращиванием до клинически показанных.

Таблица 10.17.
Влияние антиконвульсантов на психическое состояние и познавательные функции

Клоназепам	Карбамазепам	Дивалпрокс
Сонливость Расторможенность поведения Раздражительность Агрессивность Депрессивная симптоматика Изменение ясности сознания Половые дисфункции	Сонливость Расстройство целенаправленности действий Раздражительность Расстройства сна Депрессивная симптоматика Изменение ясности сознания	Расстройство целенаправленности действий Гиперактивность Агрессивность Депрессивная симптоматика Психотическая симптоматика

Таблица 10.18.
Антиконвульсанты: признаки непереносимости препаратов

Клоназепам	Карбамазепам	Дивалпрокс
Чрезмерное повышение активности печеночных ферментов Анемия Лейкопения Тромбоцитопения Эозинофилия Кожная сыпь	Чрезмерное повышение активности печеночных ферментов Печеночная недостаточность Панкреатит Апластическая анемия/агранулоцитоз Лейкопения Тромбоцитопения Сердечно-сосудистые нарушения Хроническая недостаточность Отеки Атриовентрикулярная блокада Кожная сыпь Аллергические дерматиты Синдром Stevens-Johnson (тяжелая форма эритематозной сыпи) Синдром Lyell'a	Чрезмерное повышение активности печеночных ферментов Гепатотоксическая реакция или недостаточность (1/40 000) Панкреатит Тромбоцитопения Кожная сыпь Аллергические дерматиты

дивалпроэкс натрия [33]. Больные также должны стремиться к сохранению одного и того же веса при проведении терапии ДВПК.

Женщины в детородном возрасте, принимающие дивалпроэкс, должны быть осведомлены о его возможном тератогенном действии (например, формирование *spina bifida* в 1-2% случаев) [34, 35].

В отличие от карбамазепина ДВПК не усиливает собственный метаболизм или обмен других лекарственных веществ, однако он мо-

жет подавлять активность ферментных систем, ответственных за метаболизм других препаратов (например, КБЗ), что может приводить к увеличению уровня их концентрации в крови. Клиническое значение этого явления остается не совсем ясным [36]. При острой передозировке препарата может возникать коматозное состояние с летальным исходом. Предотвратить наступление подобных тяжелых осложнений можно с помощью гемодиализа и назначения налоксона [37, 38].

Побочные действия других лекарственных средств

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эти вещества обладают таким профилем побочных свойств, который может приводить к развитию потенциально тяжелых осложнений (см. также разд. "Побочное действие" гл. 5). В частности, больные, страдающие аффективными заболеваниями и связанными с ними психотическими расстройствами, при назначении нейролептиков подвергаются риску развития *поздней дискинезии* и, возможно, *нейролептического злокачественного синдрома* [39]. Менее потенцированные препараты этой группы вызывают не столь значительные *экстрапирамидные реакции*, однако их применение связано с выраженным проявлением *антихолинергического действия*, *чрезмерной седации* и *ортостатических нарушений*, а также со *снижением психической активности*, считающимся одной из основных причин отказа больных от приема медикаментов. Как уже отмечалось, терапевтическая комбинация лития с высоко потенцированными нейролептиками связана с повышенным риском возникновения нейротоксических реакций, однако вопрос о том, что является основным фактором в развитии этого осложнения остается открытым. В настоящее время

вместо типичных нейролептиков все чаще используются новые препараты типа рисперидона и оланзапина.

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ

К наиболее важным побочным эффектам этих препаратов *относятся чрезмерная сонливость, атаксия, риск возникновения синдрома отмены* при резком прекращении назначений, а также жалобы больных на *интеллектуальные и эмоциональные изменения* (см. также гл. 12). Наиболее типичные нежелательные проявления лекарственного взаимодействия включают потенцирование действия алкоголя и других седативно-снотворных средств, которое является серьезной проблемой в отношении амбулаторных больных, страдающих биполярным расстройством, учитывая распространенность злоупотребления подобными препаратами этими больными (см. табл. 10.13-10.18 для сравнения с литием, а также другими небензодиазепиновыми антиконвульсантами) [40].

КАРБАМАЗЕПИН

КБЗ противопоказан больным с указанием в анамнезе на побочные гематологические реак-

ции или подавление активности костного мозга в ответ на применение лекарственных средств, а также при непереносимости этого препарата или других трициклических веществ и/или при наличии дисфункции печени.

Апластическая анемия при назначении КБЗ встречается в 1 на 125 000 случаев и характеризуется уменьшением всех клеточных элементов крови вследствие подавления костного мозга [41,42]. Агранулоцитоз встречается значительно реже и обычно возникает в течение первых 2-3 месяцев лечения (но может возникать в любой период лечения). Лейкопения, в отличие от анемии и агранулоцитоза, встречается чаще, однако она не имеет существенных клинических проявлений и не ведет к серьезным последствиям. До начала лечения необходимо проводить общее исследование крови, однако не существует общепринятого мнения о частоте исследования крови в процессе терапии. При этом более важным представляется осведомленность больного о ранних признаках *гематологической дисфункции* — повышение температуры, ангинозные явления, общее недомогание и петехиальная сыпь. При возникновении этих симптомов больной должен немедленно прекратить прием назначений и обратиться к врачу.

Карбамазепин может также отрицательно влиять на функцию печени и поэтому исследование этой функции следует проводить до начала лечения, а в последующем каждые 6-12 месяцев.

К другим часто встречающимся побочным явлениям, связанным с применением карбамазепина, относят *желудочно-кишечные расстройства, седация, дерматиты, головокружение, атаксия и гипонатриемия* (см. табл. 10.16-0.18). Тяжелые дерматологические реакции предполагают интенсивное терапевтическое вмешательство, в том числе и госпитализацию.

Лекарственное взаимодействие

Наибольшие сложности при применении карбамазепина связаны с его взаимодействием с другими лекарственными средствами в результате вызываемой им стимуляции цитохром P450 (CYP 450) – системы микросомальных энзимов, участ-

вующих в процессе окисления, что и приводит к повышению интенсивности метаболизма различных лекарственных веществ [43]. КБЗ обладает способностью влиять на собственный метаболизм. Таким образом, спустя несколько недель после начала лечения при адекватно подобранных дозировках может происходить снижение концентрации препарата в крови ниже терапевтического уровня, что может привести к возобновлению симптомов болезни [44]. Поэтому на первых этапах лечения карбамазепином необходимо достаточно часто проводить определение концентрации препарата в крови при одновременном постепенном наращивании дозировки.

Карбамазепин взаимодействует с большим количеством лекарственных веществ, которые часто используются вместе с ним в комбинированном лечении:

- КБЗ может *снижать уровень концентрации* в крови антипсихотических препаратов (напр., галоперидола) и пероральных контрацептивов.
- Определенные антиконвульсанты (например, вальпроевая кислота), эритромицин, пропексифен, циметидин, изониазид и блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) способны *повышать концентрацию КБЗ* до токсического уровня.
- Другие антиконвульсанты (фенитоин), барбитураты и примидон *могут снижать уровень концентрации КБЗ*.

Дополнительное назначение КБЗ больным, принимающим галоперидол (или другие антипсихотические препараты), может привести к дестабилизации их состояния и ухудшению клинических признаков, что в свою очередь потребует увеличения дозировки нейролептического средства [45,46]. И наоборот, отмена КБЗ может вызвать повышение уровня концентрации нейролептика в крови, что приведет к возникновению существенных побочных явлений.

Другие осложнения

Поскольку Карбамазепин может проявлять тератогенное действие, необходимо осуществлять контроль концентрации оральных контрацеп-

тивов в крови и, вероятно, повышать их дозировки для предупреждения нежелательной беременности.

Острая *передозировка* КБЗ может быть смертельной, а к ее признакам относятся:

- Ранние признаки — сонливость и атаксия (11-15 мг/мл).
- Агрессивность, психотическая симптоматика и хореоформные движения (15-25 мг/мл).
- Судороги и коматозное состояние (25 мг/мл) [47].

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Наиболее типичным побочным действием этих препаратов является *гипотония и брадикардия*, которые легко поддаются лечению, если больной не имеет кардиологической патологии. Dubovsky и др. наблюдали развитие тяжелой кардиотоксической реакции при назначении двум больным пожилого возраста верапамила в комбинации с литием [48]. У одного из них наблюдалась выраженная брадикардия с частотой 36 уд./мин, у другого в ответ на синусовую брадикардию развилась атриовентрикулярная эктопия с последующим инфарктом миокарда. Комбинация верапамила или нифедипина с КБЗ может вызвать повышение уровня концентрации КБЗ в крови и соответственно проявление токсического эффекта последнего. Также нейротоксическая реакция возникает при комбинации верапамила или дилтиазена с литием.

КЛОНИДИН

Наиболее типичными побочными явлениями при применении клонидина являются *гипотензия, сухость во рту, сонливость и дерматологические реакции*. Проявления этих осложнений достаточно умеренные, но у больных в маниакальном состоянии с обычным АД гипотензивный эффект клонидина может оказаться достаточно выраженным. Высокие дозировки (например, 0,8-1,2 мг) препарата у некоторых больных могут вызывать *парадоксальное возбуждение* [49].

17 ...

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Побочное действие препаратов стабилизаторов настроения обычно характеризуется умеренными клиническими проявлениями и легко поддается коррекции. Однако расширение выбора лекарственных препаратов, обладающих свойством стабилизировать эмоциональное состояние, значительно усложняет вопрос возможного лекарственного взаимодействия. Важность этой проблемы связана с влиянием на:

- Функцию *печени*.
- Систему *кровообразования*.
- *Щитовидную железу*.
- Состояние *беременности*.

Дополнительную сложность создает проблема лекарственного взаимодействия, так как эти препараты часто используются в комбинации друг с другом или с антипсихотическими средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reisberg B, Gershon S. Side effects associated with lithium therapy. Arch Gen Psychiatry 1979; 36: 879-887.
2. Mitchell JE, Mackenzie TB. Cardiac effects of lithium therapy in man: a review. J Clin Psychiatry 1982; 43:47-51.
3. Janicak PG, Davis JM. Clinical usage of lithium in mania. In: Burrows GD, Norman TR, Davies B, eds. Antimanics, anticonvulsants and other drugs in psychiatry. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987; 21-34.
4. Coppen A, Bishop ME, Bailey JE, Cattell WR, Price RG. Renal function in lithium and non-lithium treated patients with affective disorders. Acta Psychiatrica Scand 1980; 62: 343-355.
5. Ausiello DA. Case records of the Massachusetts General Hospital-Case 17-1981. N Engl J Med 1981; 304: 1025-1032.
6. Hetmar O, Bolwig TG, Brun C, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelsen OJ. Lithium: long-term effects on the kidney: I. Renal function in retrospect. Acta Psychiatrica Scand 1986; 73: 574-581.
7. Bowen RC, Grof P, Grof E. Less frequent lithium administration and lower urine volume. Am J Psychiatry 1991; 148:189-192.
8. Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA. Lithium encyclopedia for clinical practice, 2nd ed.

- Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
9. Wood IK, Parmelee DX, Foreman JW. Lithium-induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 84-87.
10. Shopsin B. Effects of lithium on thyroid function; a review. *Dis Nerv Sys* 1970; 31: 237-244.
11. Jefferson JW. Lithium carbonate-induced hypothyroidism. Its many faces. *JAMA* 1979; 242 (3): 271-272.
12. Bauer M, Whybrow P. The effect of changing thyroid function on cyclic affective illness in a human subject. *Am J Psychiatry* 1986; 143:633-636.
13. Perrild H, Hegedus L, Bastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1518-1521.
14. Weinrauch LA, Beloh S, d'Elia JA. Decreased lithium during verapamil therapy. *Am Heart J* 1984; 108: 1378-1380.
15. Kocsis JH, Shaw E, Stokes PE, et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 268-275.
16. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78 (4): 434-441.
17. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 323-330.
18. Jacobsen SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339 (8792): 530-533.
19. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 410-412.
20. Rosa FW. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 324(10): 674-677.
21. Schou M. What happened later to the lithium babies? *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54:193-197.
22. Simard M, Gumbiner B, Lee A, et al. Lithium carbonate intoxication. *Arch Intern Med* 1989; 149: 36-46.
23. Colgate R. The ranking of therapeutic and toxic side effects of lithium carbonate. *Psychiatric Bull* 1992; 16 (8): 473-475.

24. Ayd FJ. Acute self-poisoning with lithium. *Int Drug Ther News* 1988; 23:1-2.
25. Ragheb M. The clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 350-354.
26. Gelenberg Af. Lithium and antibiotics. *Biol Ther Psychiatry* 1985; 8:46.
27. Kahn EM, et al. Change in haloperidol level due to carbamazepine—a complicating factor in combined medication for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (2): 54-57.
28. Cohen Wf, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *JAMA* 1974; 230: 1283-1287.
29. Karki SD, Holden JMC. Combined use of haloperidol and lithium. *Psychiatric Ann* 1990; 20 (3): 154-161.
30. Goldney RD, Spence ND. Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 882-884.
31. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-385.
32. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities. II. U.S. experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-207.
33. Wilder BJ, et al. Gastrointestinal tolerance of di-valproex sodium. *Neurology* 1983; 33: 808-811.
34. Jeavons PM. Sodium valproate and neural tube defects. *Lancet* 1982; ii: 1282-1283.
35. Centers for Disease Control. Valproate: a new cause of birth defects—report from Italy and follow-up from France. *MMWR* 1983; 32:438-439.
36. Schnabel R, Rainbeck B, Janssen F. Fatal intoxication with sodium valproate. *Lancet* 1984; ii: 221-222.
37. Mortensen PB, Hansen HE, Pedersen B, et al. Acute valproate intoxication: biochemical investigations and haemodialysis treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983; 21: 64-68.
38. Stelman GS, Woerpel RW, Sherard ES. Treatment of accidental sodium valproate overdose with an opiate antagonist [Letter]. *Ann Neurol* 1979; 6: 274.
39. Wolf ME, De Wolfe AS, Ryan JJ, et al. Vulnerability to tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 367-368.
40. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug

- abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264 (19): 2511-2518.
41. Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol* 1982; 11:309-312.
 42. Joffe RT, Post RM, Roy-Byrne PP, et al. Hemato-logical effects of carbamazepine in patients with affective illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1196-1199.
 43. Baciewicz AM. Carbamazepine drug interactions. *Ther Drug Monitor* 1986; 8: 305-317.
 44. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 177-198.
 45. Arana GW, Goff DC, Freedman H, et al. Does carbamazepine-induced reduction of plasma haloperidol-levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 1986; 143: 650-651.
 46. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR, et al. Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5:106-109.
 47. Masland RL. Carbamazepine: neurotoxicity. In: Woodbury DM, Perry JK, Pippinger CE, eds. *Antiepileptic drugs*. New York: Raven Press, 1982; 521-531.
 48. Dubovsky SL, Franks RD, Alien S. Verapamil: a new antimanic drug with potential interactions with lithium. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 371-372.
 49. Hardy C, Lecrubier Y, Widlocker D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1450-1453-

Показания для назначения анксиолитических и седативно-снотворных средств

С незапамятных времен люди искали способы исцеления от мучительного и выводящего их из строя чувства тревоги, а также пытались найти средства против бессонницы. В очень старых исторических документах зафиксировано, что анксиолитическое и снотворное действие алкоголя было открыто много столетий назад. С тех пор люди употребляют спиртные напитки в целях ослабления тревоги, напряженности и беспокойства, а также в качестве снотворного средства. Только в XIX ст. химики синтезировали бромиды и барбитураты и тем самым открыли эпоху неустанных попыток разработать препараты более безопасные и более эффективные, чем алкоголь.

Результатом этих усилий стало открытие мепробамата и бензодиазепинов, а в настоящее время таких препаратов, как небензодиазепиновый транквилизатор — бупирон и снотворных средств, не относящихся к барбитуратам и бензодиазепинам, типа золпидема и зопиклона. Современные анксиолитики и снотворные препараты по сравнению с традиционными об-

ладают такой же эффективностью, менее выражены побочными эффектами и меньшим риском летального исхода при случайной и намеренной передозировке. К сожалению, они не смогли полностью устранить опасность развития толерантности, зависимости и возникновения синдрома отмены, хотя они и не столь годятся для злоупотребления, чем их предшественники.

Несмотря на перечисленные достоинства, эти препараты следует назначать рассудительно. Бесконтрольность их использования представляет опасность для больного, а также может вести к злоупотреблениям врачебным положением, что служит основанием для лишения лицензии. Поэтому врач обязан знать все об основах фармакологии этих препаратов, а также показания к их назначению, дозировки и сроки их использования. **Важно, чтобы достоинства и недостатки данных препаратов оценивались с одинаковой степенью внимания в плане показаний и ограничений к их применению.**

Генерализованное тревожное расстройство

Одним из наиболее частых способов реагирования человека на важные события жизни яв-

ляется тревога. Она характеризуется страхом и предчувствиями, которые могут быть либо не-

определенными, либо связанными с четко представляемыми внешними раздражителями. Эти явления всегда сопровождаются следующими соматическими признаками:

- Тахикардией, дрожанием, чувством стеснения в груди, потливостью.
- Затруднением дыхания.
- Тошнотой, поносом, кишечными коликами.
- Сухостью во рту.

Тревога может наблюдаться практически при любом психическом заболевании, а также достаточно часто встречается при различных органических расстройствах (например, гипертиреоз, гипогликемия, феохромоцитомы, комплексные парциальные судорожные приступы, болезни дыхательной системы, острый инфаркт миокарда, передозировка кофеина, злоупотребление различными веществами).

Согласно данным эпидемиологического исследования (1990), тревога является одним из наиболее распространенных психических расстройств в Америке [1-6]. Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) является наиболее часто диагностируемым состоянием из одиннадцати основных категорий, указанных в "Руководстве по диагностике и статистике психических заболеваний", 4-е издание (DSM-IV), хотя в действительности оно может встречаться реже, чем фобические и обсессивно-компульсивные расстройства (см. также Приложение А, и, КЛРиК).

До 1980 г. для описания состояний как хронического генерализованного тревожного расстройства, так и пароксизмальных приступов тревоги (панических атак) использовался термин "невроз тревоги". ГТР и паническое расстройство были впервые описаны как отдельные диагностические категории в DSM-III отчасти в связи с различиями в динамике этих состояний в ответ на доступные способы лекарственной терапии, т. е. реакция первого на бен-зодиазепины, а последнего — на антидепрессанты (см. гл. 13 для получения более детальных сведений о паническом расстройстве).

Согласно DSM-IV, отличием ГТР от преходящих состояний тревоги являются чрезмерная

тревога и беспокойство (т. е. предчувствие или тревожное ожидание чего-либо, в отличие от DSM-III-R, где речь шла о неопределенном страхе и беспокойстве), присутствующие у больного большее число дней в течение как минимум шести месяцев и связанные с определенными жизненными событиями или занятиями больного (такими как работа или успеваемость в школе). При этом дополнительно предполагается, что больной не может справиться со своим беспокойством самостоятельно. Предлагается также набор из шести критериев, который является более легким, надежным и логичным, чем 18 критериев в DSM-III-R. В настоящее время у больного должны определяться как минимум 3 или больше признаков из перечисленных ниже:

- Беспокойство, суетливость.
- Повышенная утомляемость.
- Затруднения в концентрации и сосредоточении.
- Раздражительность.
- Мышечное напряжение.
- Нарушение сна.

ГТР может быть диагностировано в сочетании с другими заболеваниями в рамках диагностической оси I (включая другие состояния тревоги), если при этом указывается на периодическое существование признаков ГТР при отсутствии признаков другого заболевания и связи тревожных ожиданий больного с симптомами другой болезни.

Проведенные немногочисленные катamnестические исследования указывают на возможность существования болезни на протяжении многих лет с колебанием выраженности симптоматики, осложняющейся другими интеркуррентными соматическими или психическими расстройствами [7]. Диагностика этого состояния по DSM-IV предполагает существование тревоги на протяжении как минимум шести месяцев, однако практические врачи часто относят к этой категории состояние больных, которое не соответствует данному критерию, но типично во всех остальных отношениях [8]. **Таким образом, очень важным, в дополнение к формализованным диагностичес-**

ким критериям, является клиническое суждение и опыт врача при решении вопроса о нозологической самостоятельности наблюдаемого состояния тревоги, которое, с другой стороны, может быть начальным проявлением другого заболевания.

Суть дифференциальной диагностики при этом состоит в том, что практический врач должен представлять себе ГТР и другие тревожные расстройства как продолжительные, биологически обусловленные состояния, вызывающие выраженные болезненные переживания у человека, здорового во всех остальных отношениях, и нарушающие его жизнедеятельность. Эти критерии обязательно должны находить подтверждение в анамнезе больного. Это же подчеркивал Фрейд, когда он писал: "Уверенность в том, что любое невротическое явление может быть вылечено, связано с представлением обывателя, что невроз — это что-то случайное и не-

бязательное, которое не должно существовать. В то время как это состояние является тяжелым, конституционально обусловленным расстройством, которое редко ограничивается несколькими приступами и может, как правило, продолжаться неопределенно длительное время или даже на протяжении всей жизни" [9].

При дифференциальной диагностике этого состояния необходимо учитывать расстройства вследствие употребления психоактивных веществ (такие как передозировка кофеина); расстройства адаптации с преимущественными признаками тревоги (не в полной мере соответствующие критериям ГТР и характеризующиеся наличием объективного социально-психологического стрессового фактора); а также психотические расстройства, расстройства приема пищи и аффективные расстройства, при которых признаки тревоги определяются основными проявлениями этих заболеваний.

Фобические расстройства

Все эти состояния характеризуются наличием тревоги (время от времени они также сопровождаются паническими приступами), нарушающей жизнедеятельность больного, и реакцией избегания, которые ассоциируются со следующими явлениями:

- Изолированным пространством или ситуацией, из которой нет выхода.
- Опасениями перед определенными объектами или ситуациями (например, страх высоты).
- Определенными социальными ситуациями или видами деятельности.

АГОРАФОБИЯ

Агорафобия — страх нахождения в местах или ситуациях, из которых возвращение обратно может оказаться затруднительным. Это также включает опасения больного по поводу внезапного развития состояний, напоминающих панические симптомы, появление которых сделают

его несостоятельным (например, потеря контроля за мочеиспусканием, головокружение), а необходимая помощь в этой ситуации не может быть получена. Большой агорафобией часто:

- Стремится *ограничивать свое передвижение*.
- *Нуждается в сопровождающем*, находясь далеко от дома.
- *Испытывает выраженную тревогу* при столкновении с ситуацией, которой он опасается.

Агорафобия может сопровождаться паническим расстройством, но эпидемиологические данные свидетельствуют, что у большинства больных агорафобией либо ранее не отмечались симптомы панического расстройства, либо же наблюдаемые признаки не соответствуют критериям продолжительности панического расстройства [3]. Однако в последнее время вновь возникли сомнения в плане диагностики (т. е. у многих больных с агорафобией без указаний в анамнезе на наличие панического рас-

стройства, тем не менее наблюдаются признаки, соответствующие специфическим фобическим расстройствам) [10].

СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ

Социальная фобия заключается в постоянном страхе больного стать предметом обсуждения окружающими и/или в чувстве смущения и замешательства в ситуациях представления на людях, а также присутствия в общественных местах (например, неспособность отвечать на вопросы на публике, страх поперхнуться во время еды в присутствии посторонних). Попадание больного в ситуацию, которой он опасается, немедленно вызывает у него реакцию тревоги. В результате больной стремится избегать фобических ситуаций или переносит их с чувством выраженной тревоги. Следствием этого является нарушение социального функционирования такого больного (но при этом он не обязательно становится несостоятельным), а наличие этих необоснованных опасений причиняет ему значительные страдания. Обычно больной осведомлен о чрезмерности или необоснованности своих опасений. Диагноз не выставляется только на основании того, что человек стремится избегать общественных ситуаций, которые обычно требуют определенного эмоционального напряжения как, например, общественных выступлений. При наличии заболеваний в рамках диагностической оси I или еще одного расстройства по оси II диагноз социальной фобии выставляется только в случаях, когда опасения больного не имеют отношения к этим состояниям. **Социальная фобия, в прошлом одно из наименее изученных психических расстройств, стала предметом интенсивных научных исследований, результатом которых стало расширение наших знаний относительно его определения, этиологии, распространенности, патофизиологии, критериев оценки и лечения.** При проведении дифференциального диагноза следует учитывать:

- *Другие тревожные расстройства.*
- *Тревожное (уклоняющееся) расстройство личности.*
- *Генерализованное тревожное расстройство.*

- *Специфические виды фобий*, характеризующиеся страхом специфических объектов или ситуаций, отличающимися от опасений подвергнуться обсуждению или быть смущенным.
- *Агорафобия с паническим расстройством*, характеризующаяся избеганием определенных ситуаций из-за страха возможного развития приступа паники (см. гл. 13).
- *Тревожные сомнения в процессе какой-либо деятельности.*

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ (ИЗОЛИРОВАННЫЕ) ФОБИИ

Специфические фобии, называемые в прошлом простыми фобиями, характеризуются наличием выраженного, чрезмерного или необоснованного длительно существующего страха определенных объектов или ситуаций (таких как змеи, высота или гроза). При столкновении с раздражителями, являющимися предметом фобий, у больного мгновенно возникает состояние выраженной тревоги, которое он признает как чрезмерное или бессмысленное. Выраженность расстройства часто зависит от того, насколько часто в обыденной жизни встречаются объект или ситуация, вызывающие опасения или насколько легко их можно избежать. Диагноз болезни выставляется, только когда избегающее поведение нарушает обычный способ жизнедеятельности человека и его взаимоотношения с другими людьми или при наличии у человека выраженных переживаний по поводу имеющихся у него страхов. Дифференциальный диагноз может включать:

- *Агорафобию с паническим расстройством*
- *Социальную фобию.*
- *Шизофрению или другие психотические расстройства*, характеризующиеся избегающим поведением больного вследствие бредовых представлений.
- *Посттравматическое стрессовое расстройство*, характеризующееся избеганием ситуаций, ассоциирующихся с психотравмирующими обстоятельствами.
- *Обсессивно-компульсивное расстройство*, характеризующееся избеганием ситуаций, ассоциирующихся с грязью или загрязнением.

Психологические факторы, влияющие на соматическое состояние

Психологические факторы, влияющие на соматическое состояние прежде назывались психосоматическими (DSM-I) или психофизиологическими (DSM-II) расстройствами. Диагноз выставляется тогда, когда психологически значимые внешние факторы связаны по времени с началом или обострением объективно существующего органичес-

кого заболевания (например, ревматоидный артрит) или известного патофизиологического процесса (например, мигрень). Это соматическое состояние не должно также соответствовать критериям соматоформного расстройства, которое проявляется соматическими симптомами, но без объективной соматической патологии.

Расстройства сна

Расстройства сна подразделяются на первичные нарушения (диссомнии и парасомнии); связанные с другими психическими расстройствами; связанные с соматическими заболеваниями; вызванные употреблением психоактивных веществ. Так же, как и состояния тревоги, расстройства сна могут наблюдаться время от времени у любого человека. Нарушения сна, так же как и тревога, могут проявляться в виде:

- *Преходящего явления*, связанного или не связанного с определенным раздражителем
- *Следствия* различных соматических и/или психопатологических состояний
- *Первичного* самостоятельного расстройства

Международная классификация расстройств сна приводит 88 типов расстройств, при которых бессонница является наиболее существенным признаком для многих из них [11]. DSM-IV подразделяет первичные расстройства на две основные группы: диссомнии, при которых расстройство в основном связано с количественными, качественными или временными нарушениями сна и парасомнии, при которых преобладающим расстройством являются патологические признаки во время сна.

ДИССОМНИИ

Первичная бессонница

Бессонница является наиболее типичной проблемой при расстройствах сна, но при этом она не считается болезнью, если наблюдается менее одного месяца.

Первичная бессонница характеризуется трудностью засыпания или поддержания состояния сна, а также отсутствием ощущения насыщения сном, несмотря на адекватную продолжительность сна, которые наблюдаются на протяжении как минимум одного месяца. Это расстройство причиняет выраженные страдания и приводит к ухудшению социального функционирования больных. Такое состояние недостаточности сна может наблюдаться на протяжении почти всей жизни как конституциональная особенность или может возникать в ответ на стрессовые влияния и продолжаться после дезактуализации этих факторов. В дневное время оно сочетается с чрезмерными опасениями больного о том, что он может заснуть на ходу и упасть, или о том, что он не сможет бодрствовать в рабочее время. Таким образом, тревога участвует в формировании порочного

круга бессонницы, которая усиливается постоянным страхом ее повторного развития. Диагноз выставляется при условии, что это состояние не является одним из проявлений другого психического или соматического заболевания. Бессонница, связанная с органическим фактором, возникает при соматическом заболевании (однако не в связи с личностной реакцией на факт болезни), при употреблении психоактивных веществ или определенных лекарственных препаратов. Бессонница, связанная с другим психическим расстройством, может быть проявлением заболеваний в рамках диагностической оси I и II или следствием эмоциональной реакции на факт соматического заболевания, представляющего угрозу для жизни больного.

Первичная гиперсомния

Это расстройство характеризуется чрезмерной сонливостью в дневное время на протяжении не менее одного месяца. Явление *сонливости в дневное время* не связано с недостаточным по времени сном в ночное время. К другим критериям этого состояния относятся наличие повышенной сонливости почти ежедневно на протяжении не менее одного месяца или указание на повышенную сонливость за более продолжительные промежутки времени в анамнезе больного, а также нарушение вследствие этого расстройства трудовых и социальных функций больного. Явление гиперсомнии также может быть классифицировано как первичное, как вторичное по отношению к другому психическому расстройству (например, шизофрении, аффективным нарушениям, расстройствам личности) или как вторичное по отношению к следующим органическим факторам:

- *Злоупотребление* различными психоактивными веществами.
- *Длительное использование препаратов*, обладающих снотворным действием (таких как седативные или антигипертензивные средства).
- *Апноэ или миоклонус* во время сна.
- *Синдром беспокойных ног*,
- *Нарколепсия*.

- *Синдром Клейн—Левина*.
- *Эпилепсия*.
- *Гипотиреоз*.
- *Шоугликемия*.
- *Рассеянный склероз*.
- *Органические психические расстройства*.

Диагноз не выставляется, если гиперсомния возникает только в рамках расстройства суточного ритма сна.

Нарколепсия — редко встречающееся состояние, которое может быть идиопатическим или следствием органического поражения ЦНС. Она характеризуется непреодолимыми приступами сонливости продолжительностью от 30 с до 20 мин и ускоренным появлением фазы быстрого движения глаз спустя 10 мин после начала сна. К дополнительным симптомам относятся катаlepsия (кратковременные приступы слабости в отдельных группах мышц или временный паралич всей скелетной мускулатуры), которая провоцируется аффективными переживаниями и сопровождается приступами сонливости; паралич сна; гипнагогические или гипнопомпические галлюцинации. У 30% больных нарколепсией наблюдаются галлюцинаторные признаки, у них также отмечается большая, чем можно было бы предположить, частота сопутствующих психотических расстройств. Одним из объективных критериев диагностики нарколепсии является наличие при полисомнографическом исследовании уменьшения латентного периода сна (менее 10 мин) и учащение периодов быстрого движения глаз при отсутствии других патологических показателей [12].

Расстройства сна, связанные с дыханием, — состояния, представляющие угрозу для жизни больного в связи с нарушением функции дыхания, которое предполагает прекращение поступления воздуха через нос и рот (апноэ) и может длиться до 2 мин. **Наиболее важным признаком является громкий храп.** К нему также относится резкое уменьшение частоты и глубины дыхания и гиповентиляция. Описаны 3 формы расстройства сна, связанные с дыханием:

- *Обструктивное апноэ во время сна* (жесткий храп) — происходящее в блокировании ротовой части глотки.

- *Центральное апноэ во время сна*, приводящее к недостаточности сокращения диафрагмы.
- *Центральная альвеолярная гиповентиляция*, которая чаще всего возникает у людей с избыточным весом.

Наиболее частые осложнения включают бессонницу и чрезмерную дневную сонливость в связи частыми пробуждениями в ночное время. При ЭЭГ исследовании во время сна наблюдается исчезновение или уменьшение медленных волн сна, а также раннее появление периода быстрого движения глаз. Расстройство в виде апноэ во время сна повышает риск сосудистых нарушений (инфаркт миокарда, инсульт), снижает уровень жизнедеятельности, ведет к увеличению дорожно-транспортного травматизма и является серьезной проблемой в личной жизни [13].

Нарушения суточного ритма сна

Это нарушение встречается при несовпадении режима деятельности — отдыха в сложившихся микросоциальных условиях с существующим у данного человека конституциональным циркадным ритмом сна—бодрствования. Описано четыре подтипа этого нарушения:

- Позднее засыпание.
- Нарушение, связанное с перемещением в другие часовые пояса.
- Нарушение, связанное со смещением графика работы.
- Неуточненное.

Диагноз расстройства нарушения ритма сна выставляется только тогда, когда имеющиеся жалобы соответствуют диагностическим критериям бессонницы или гиперсомнии. Выздоровление часто наступает после восстановления обычного режима сна и бодрствования.

ПАРАСОМНИИ

Эта группа нарушений характеризуется появлением патологических явлений во время сна и включает:

- *Ужасы во время сна.*
- *Кошмары.*
- *Снохождение.*

При этих состояниях больные жалуются скорее на сам факт появления этих признаков, нежели на их влияние на качество сна.

Кошмары

Это состояние, в прошлом известное как тревожные сновидения, заключается в ярких сновидениях, содержание которых связано с повторяющимися темами угрозы для жизни, безопасности или собственного достоинства. Вегетативные признаки беспокойства во время сновидения минимальны, так как это происходит во время фазы быстрого движения глаз. Однако вегетативная симптоматика появляется после внезапного пробуждения. Эти повторяющиеся пробуждения сопровождаются выраженной тревогой и невозможностью заснуть вновь. Сознание больного после пробуждения ясное, и он в состоянии описать свой сон. Диагноз не выставляется, если подобные сновидения можно связать с объективным органическим фактором (лекарственные назначения или соматическое расстройство). Например, при резкой отмене препаратов, подавляющих фазу быстрого движения глаз (например, трициклические антидепрессанты) происходит физиологическая активизация этих фаз и появляются рассматриваемые сновидения.

Ужасы во время сна

Это нарушение заключается в повторных мгновенных пробуждениях в течение первой трети ночного сна во время фаз без быстрого движения глаз, которые на ЭЭГ характеризуются активностью дельта-волн. Пробуждение может сопровождаться криком, выраженной тревогой и различными вегетативными проявлениями (например, тахикардия, учащенное дыхание и пульс, расширение зрачков, потоотделение). Проснувшийся человек выглядит при этом перепуганным, не вступает в речевой контакт и не реагирует на успокаивающие жесты. При этом больной не может полностью воспроизвести содержание сна, а указывает только на испытанное чувство ужаса. Диагноз не выставляется в случае, если известны объективные органические факторы (опухоль мозга, эпилепсия с при-

ступами в ночное время), которые могут вызывать подобные явления.

Снохождение

Также, как и предыдущее расстройство, снохождение возникает во время фаз сна без быстрого движения глаз и ассоциируется с активностью дельта-волн на ЭЭГ. Оно заключается в сложных двигательных эпизодах, при которых больной вначале садится в постели и совершает монотонно повторяющиеся простые движения, затем он встает и может ходить, одеваться, закрывать и открывать окна и двери и пр. Его взгляд в это время пустой, он не в состоянии отвечать на обращение и его очень трудно разбудить. Психические качества его после пробуждения не нарушаются, хотя период перенесенного амнезируется. Диагноз не выставляется в случае, если известны объективные органические факторы, такие как эпилепсия, при которых могут возникать подобные явления. При дифференциальной диагностике следует учитывать психогенно возникающие фуги и сомнолентность.

ДРУГИЕ СОМАТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Седативно-снотворные средства могут использоваться как основные и дополнительные способы лечения при различных соматических состояниях. Определенные бензодиазепины используются при лечении судорожных расстройств (клоназедом), а также при премедикации в процессе общей анестезии (мидазолом) (см. гл. 14)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные расстройства, связанные с симптомом тревоги, а также нарушения сна пытались на протяжении многих лет лечить различными способами, как медикаментозными, так и немедикаментозными. В настоящее время наше понимание сути таких состояний становится все более четким, позволяя нам выделять те особенности, которые, в свою очередь,

дают возможность выбора наиболее эффективного средства лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myers JR, Weissman MM, Tischler GL, et al. Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 959-970.
2. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:949-958.
3. Regier DA, Narron WE, Rae DS. The epidemiology of anxiety disorders: the Epidemiologic Catchment Area (ECA) experience. *J Psychiatr Res* 1990; 24(Suppl2):3-14.
4. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
5. Blazer D, Hughes D, George U. Stressful life events and the onset of generalized anxiety syndrome. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1178-1183.
6. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population: findings of the Epidemiologic Catchment Area Survey. *N Engl J Med* 1987; 317:1630-1634.
7. Rickels K., Schweizer E. The clinical course and long-term management of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 101s-109s.
8. Barlow DH, Blanchard EB, Vermilyea JA, et al. Generalized anxiety and generalized anxiety disorder: description and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1986; 143:40-44.
9. Freud S. *Introductory lectures on psychoanalysis*. New York: Norton, 1977.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
11. Diagnostic Classification Steering Committee. *International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1990.
12. Rosenthal L, Kretevska S, Murlidhar A, et al. Reliability of sleep onset REM periods in narcolepsy. *Sleep Res* 1992; 21:

254.

13. Douglas MJ. The sleep apnea/hypopnea syndrome and snoring. Br Med J 1993; 306:1057-1060.

Терапевтическое применение анксиолитических и седативно-снотворных средств

История вопроса

На протяжении многовекового поиска средств, которые могли бы облегчить такие страдания, как тревога и бессонница, человечество прошло путь от использования алкоголя и опиатов до синтеза бромидов и барбитуратов. Однако их общим недостатком являются ограниченные возможности применения, которые в некоторых случаях могут представлять серьезную угрозу для жизни больного. К основным недостаткам большинства этих средств относятся:

- Быстрое развитие *толерантности* к их терапевтическому действию.
- Тяжелые *осложнения*.
- Высокий риск формирования *зависимости*.
- Потенциальная *смертельность* при передозировке.

Мепробамат (сложный эфир бикарбамата) впервые появился на рынке в начале 50-х годов и, по первоначальному мнению, обладал лучшими качествами, чем барбитураты. Вскоре, однако, выяснилось, что он имеет такие же недостатки, как и его предшественники.

Бензодиазепины (БЗД), введенные в практику почти 30 лет назад, стали выдающимся достижением, так как у них значительно меньше недостатков, чем у предшествующих седативно-снотворных средств; они эффективны при широком спектре заболеваний, безопасны в комбинации с другими препаратами (кроме других седативных препаратов), а также при их передозировке; выраженность их побочного действия умеренная. **Поэтому БЗД сразу стали и по сей день остаются одной из наиболее широко применяемых во всем мире групп препаратов.**

Однако БЗД постоянно являются предметом обсуждения в плане их чрезмерно широкого применения, ошибочного назначения и злоупотребления. Так, в настоящее время большинство больных, принимающих БЗД, члены их семей и их врачи немедленно задались бы вопросом о том, не является ли прием этих препаратов свыше нескольких недель злоупотреблением. Правда, последние обзоры свидетельствуют в пользу первоначальных заключений о

том, что длительное применение этих препаратов не сопровождается приемом неадекватных дозировок и формированием поведенческих стереотипов по добыванию этих лекарств (например, поддержание высоких дозировок и их наращивание; стремление получить лекарства от разных врачей или незаконным способом) [1-6]. Хотя формирование этих явлений и не исключено, однако следует различать употребление БЗД с токсикоманической целью от применения их с терапевтической целью. В первом случае почти всегда можно обнаружить злоупотребление и другими препаратами или наркотиками и алкоголем; стремление достичь с помощью БЗД эйфорического эффекта или потенцировать эффект других препаратов (обычно незаконных), предпочтение перед другими препаратами в том случае, когда это возможно.

Напротив, большинство больных (хотя у них и могут появиться признаки зависимости), принимающих постоянно на протяжении 4-6 недель БЗД:

- Не пьют алкогольных напитков в больших количествах, чем это принято в их социальном окружении.
- Не имеют указаний в анамнезе на явления зависимости от других препаратов.
- Не стремятся к злоупотреблению БЗД.
- Не принимают дозировок больших, чем предписанные им.
- Обычно стремятся к снижению дозировок для предотвращения "привыкания".
- Способны достаточно легко перенести отмену препарата без необходимости прибегать к другому препарату, вызывающему зависимость (табл. 12.1).

Таблица 12.1.
Характеристики лиц, принимающих БЗД с терапевтической целью, в сравнении с характеристиками лиц, употребляющих БЗД с немедицинской целью

Лица, принимающие БЗД с терапевтической целью	Лица, принимающие БЗД с токсикоманической целью
Чаще женщины в возрасте 50 лет и старше	Чаще мужчины в возрасте от 20 до 35 лет
Принимают БЗД по назначению и под контролем врача по поводу конкретного заболевания	Принимают БЗД по назначению врача или без назначения, но не по поводу конкретного заболевания, самостоятельно назначают себе препараты с целью искусственной стимуляции
Обычно принимают только в тех дозировках (или меньших), которые предписаны врачом	Обычно принимают препарат в дозировках выше, чем общепринятые
Принимают только БЗД	Обычно злоупотребляют несколькими препаратами, при этом БЗД употребляются в сочетании с алкоголем, наркотическими препаратами и др.
Толерантность обычно не формируется, и нет необходимости в наращивании дозировок	Обычно толерантность быстро формируется, и больные стремятся наращивать дозировки до получения желаемого эффекта
Тяготеют седативным эффектом БЗД Предпочитают прием плацебо в сравнении с БЗД	Стремятся потенцировать седативный эффект БЗД
Редко принимают диазепам в дозировке свыше 40 мг/сут (или др. в эквивалентн.)	Предпочитают прием БЗД в сравнении с плацебо Часто принимают диазепам в дозировках 80-120+мг/сут
Риск возникновения выраженного синдрома отмены незначителен	Часто возникает выраженный синдром отмены
Прием препаратов не вызывает серьезных соматических или социальных проблем	Употребление препарата приводит к проблемам со здоровьем и в социальной сфере
Практически никогда не обращаются за рецептами к врачам, которые готовы их выписывать за денежное вознаграждение	Часто достают препарат нелегальными способами

Необходимо еще раз подчеркнуть важность подобного разграничения для того, чтобы в дальнейшем не путать преимущества и недостатки терапевтического использования БЗД с их злоупотреблением.

Появление бупирона (небензодиазепинового азапилона) и золпидема (имидазопиридина) является свидетельством попыток создания препаратов не менее эффективных, чем БЗД но не обладающих нежелательным побочным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayd FJ Jr. Benzodiazepines: dependence and withdrawal. JAMA 1979; 242: 1401-1402.

2. Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. Pharmacol Rev 1987; 39:251-413.
3. American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1990.
4. Uhlenhuth EH, DeWit H, Baiter MB, et al. Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. J Clin Psychopharmacol 1988; 8:161-167.
5. Garvey MJ, Tollefson GD. Prevalence of misuse of prescribed benzodiazepines in patients with primary anxiety disorder or major depression. Am J Psychiatry 1986; 143:1601-1603.
6. Gelenberg AJ, ed. The use of benzodiazepine hypnotics: a scientific examination of the clinical controversy. J Clin Psychiatry 1992; 53 (Suppl): 1-87.

Механизм действия

В 1977 году были идентифицированы и локализованы в ЦНС бензодиазепиновые рецепторы. Было показано, что они неразрывно связаны с аминокислотой (ГАМК) — одним из основных ингибиторов центральных нейротрансмиттерных систем, который наиболее активен в следующих образованиях:

- Звездчатых ингибиторных вставочных нейронах в коре полушарий.
- Стриарных афферентных путях к globus pallidus и substantia nigra.
- Клетках Пуркинье в мозжечке.

ГАМК рецепторы соединены также с каналами ионов хлора. При соединении ГАМК со своими рецепторами происходит открытие канальцев и ионы хлора поступают внутрь нейрона, делая последние устойчивыми к возбуждению. ГАМК оказывает действие на два физиологически и фармакологически различных класса рецепторов - ГАМК_A и ГАМК_B. Хотя ГАМК_B рецепторы нечувствительны к бензоди-

азепинам и барбитуратам, однако эти лекарства соединяются в месте действия с ГАМК_A рецепторами, которые связаны, но отличаются от

мест распознавания ГАМК. Бензодиазепины повышают способность к связыванию этих мест распознавания ГАМК и в конечном счете потенцируют ингибиторное действие. Барбитураты, по всей видимости, взаимодействуют непосредственно с каналами ионов хлора, увеличивая в 4-5 раз время, в течение которого они остаются открытыми. Существуют данные, что действие алкоголя частично также осуществляется путем усиления функции ГАМК_A рецепторов [1].

ФАРМАКОЛОГИЯ

Конкретные представители группы бензодиазепинов в связи с различиями в их химической структуре, отличаются друг от друга по признаку потенции на 1 мг, продолжительности действия, особенностям и частоте проявления побочного действия (табл. 12.2). Эти различия позволяют выбирать определенный БЗД, который в наибольшей степени показан конкретному больному.

БЗД, являясь непрямыми агонистами ГАМК, усиливают ее действие. В головном мозге существуют два подтипа бензодиазепиновых рецеп-

Таблица 12.2.
Различия в свойствах бензодиазепиновых препаратов

Признак	Короткого действия	Продолжительного действия
Потенция	Высокая	Низкая
Частота приема в течение дня	4 раза в день (через каждые 4–6 ч)	2 или 1 раз в день
Появление тревоги в промежутки времени между приемами препарата	Частое	Редкое
Накопление	Минимальное или отсутствует	Свойственно большинству препаратов
Появление эффекта снотворного последействия	Отсутствует или незначительное	Умеренное до среднего
Возобновление состояния тревоги	Часто	Редко
Риск формирования зависимости	Высокий	Незначительный
Время появления признаков отмены	1–3 дня	4–7 дней
Длительность синдрома отмены	2–5 дней	8–15 дней
Тяжесть синдрома отмены	Выраженная	От умеренной до средней
Возникновения парадоксального действия	Частое	Редкое
Формирование антероградной амнезии	Часто	Редко
В/м введение	Быстрое всасывание	Медленное всасывание
Риск осложнений при в/в введении	Незначительный	Высокий при струйном введении
Наличие активных метаболитов	Нет или минимально	Большое количество

торов — BZ] (тип 1 или омега 1) BZ₂ (тип 2 или омега 2). Периферические бензодиазепиновые рецепторы (омега 3) в изобилии представлены в различных периферических тканях. Существуют три типа лигандов: *агонисты* (например, диазепем), которые по своим свойствам являются транквилизаторами и антиконвульсантами, *антагонисты* (например, флумазенил), которые являются нейтральными веществами и *обратные агонисты* (например, FG 7142), которые проявляют анксиогенные и проконвульсивные свойства. **Высокая плотность БЗД рецепторов наблюдается в миндалевидном теле, что указывает на его роль как важного места действия анксиолитических препаратов.**

В ходе одной из работ назначались обратные агонисты, которые вызывали у испытуемых тревогу, ужас, холодный пот, тремор, агитацию, чувство страха приближающейся смерти и "мучительное чувство внутреннего напряжения" [2]. Антагонистам БЗД, очевидно, свойственна низкая активность, но они могут проявлять действие и как агонисты, и как обратные агонисты [3]. Известно, например, что они могут купировать тревогу, возникающую после отмены БЗД или алкоголя, а также устранять возникающие

после применения БЗД амнестические расстройства [4–7].

Данные этих работ по изучению функций комплекса бензодиазепиновых и ГАМК рецепторов, свидетельствуют о важной роли этого субстрата в нейробиологических механизмах формирования феномена тревоги. Другие системы, включая норадренергическую и серотонинергическую, а также некоторые пептиды и гормоны, тем не менее также могут играть в этом свою роль [1].

ОСНОВНЫЕ ПОДГРУППЫ

БЗД можно распределить на три основные подгруппы:

- 1,4 БЗД* — содержат атомы азота в диазепиновом кольце в позиции 1 и 4. В эту подгруппу входит большинство терапевтически важных препаратов (бромазепам, клордiazепоксид, клоназепам, клоразепайт, диазепам, флунитразепам, флуразепам, лоразепам, лорметазепам, мидазолам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам);
- 1,5 БЗД* — содержат атомы азота в диазепиновом кольце в позиции 1 и 5. Представителем этой подгруппы является клобазам;

(с) трициклические БЗД — часто состоят из 1, 2. 4 БЗД ядра и соединенного с ним в позиции 1 или 2 дополнительного кольца. Представителями этой подгруппы являются альпразолам, адиназол, лопразолам и триазолам. 3. Существует также другая группа диазепинов, характеризующаяся замещением бензольного кольца другими тиено- или пиразоло-гетероароматическими образованиями. В отношении большинства веществ этого типа в настоящее время проводятся интенсивные научные исследования. Доступными сегодня представителями этого типа являются бротизолам и тиенодиазепин. Фармакологическое действие препаратов обеих групп сопоставимо. Поэтому, с клинической точки зрения, эти обе группы 6. диазепинов можно рассматривать как "БЗД".

ЛИТЕРАТУРА

1. Zorumski CF, Isenberg KE. Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry* 1991; 148:162-163.
2. Dorow R, Horowski R, Paschelke G, et al. Severe anxiety induced by FG-7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet* 1983; 2: 98-99.
3. Handley SL. New directions in benzodiazepine research. *Curr Opin Psychiatry* 1989; 2: 59-62.
4. File SE. Chronic diazepam treatment: effect of dose on development of tolerance and incidence of withdrawal in an animal test of anxiety. *Hum Psychopharmacol* 1989; 4: 59-63.
5. File SE. Zharkovsky A, Hitchcott PK. Effects of nitrendepine, chlordiazepoxide, flumazenil and baclofen on the increased anxiety resulting from alcohol withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16: 87-93.
6. Dorow R, Berenberg D, Duka T, et al. Amnestic effects of lorazepam and their reversal by the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Psychopharmacology* 1987; 93: 507-514.
7. Gentil V, Gorenstein C, Camargo CHP, et al. Effects of flunitrazepam on memory and their reversal by two antagonists. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9:191-197.

Терапия генерализованного тревожного расстройства

Целый ряд лекарственных препаратов обладает противотревожным действием, однако для лечения генерализованного тревожного расстройства (ГТР) чаще всего используются БЗД, поэтому они являются предметом рассмотрения в этой главе. Кроме того, в ней будут рассмотрены альтернативные схемы лечения, а также терапия расстройств, при которых использование БЗД является малоэффективным. На рис. 12.1 обобщена дифференциальная диагностика различных состояний тревоги и соответствующие терапевтические схемы.

АКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

В ходе нескольких контролируемых исследований проводилась оценка эффективности

БЗД в терапии ГТР. Во всех исследованиях указывается, что эти анксиолитики вызывают у многих больных быструю редукцию симптоматики. При этом наибольшее улучшение отмечается в течение первой недели лечения [1]. Тем не менее эти оценки не были абсолютно одинаковыми, а некоторые исследователи не обнаружили разницы между БЗД и плацебо [2]. В целом, согласно сообщению Rickels (1978), приблизительно у 35% больных наблюдается выраженное улучшение, у 40% — умеренное и у 25% состояние остается без изменений [3].

Состояние больных, у которых реакция на терапию БЗД по данным Rickels была наилучшей, имело следующие особенности:

- Острая, выраженная тревога.

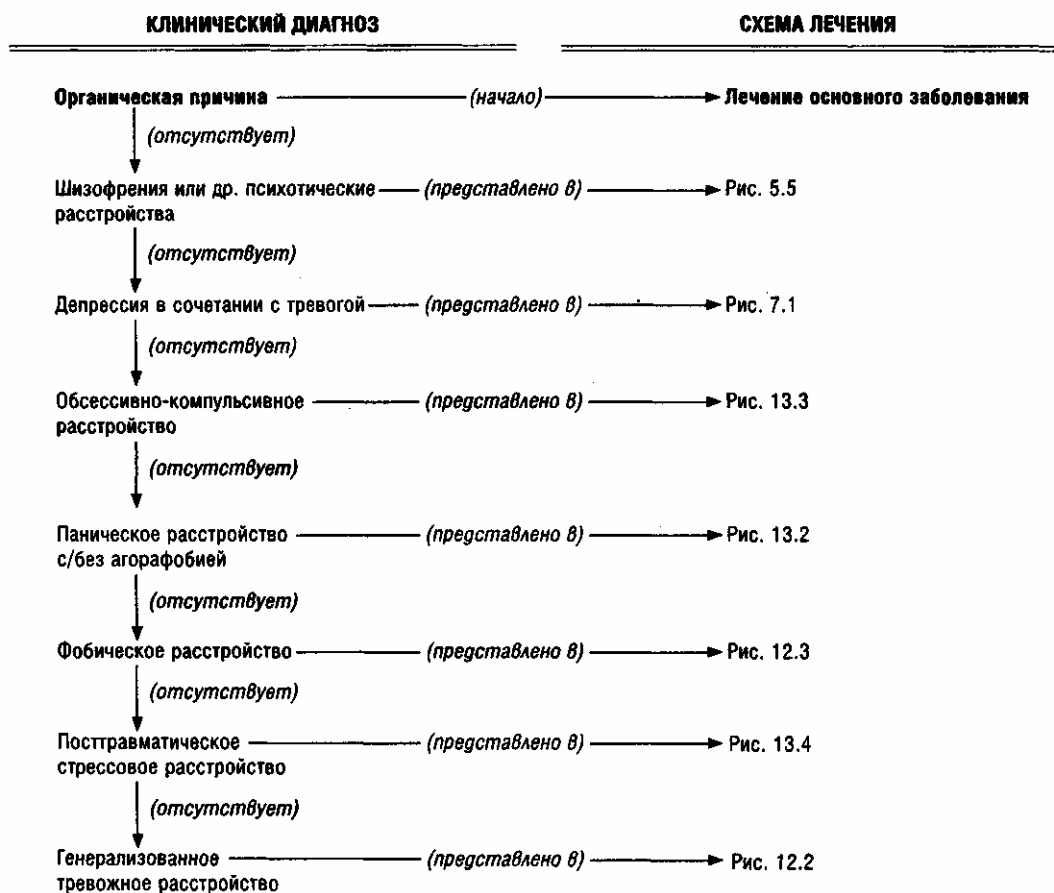


Рис. 12.1. Дифференциальная диагностика различных состояний тревоги и их схемы лечения (см. указанные рисунки)

- Состоянию предшествовала *стрессовая ситуация*[^]).
- Незначительная выраженность депрессивной симптоматики и отсутствие проблем в межличностном общении.
- Отсутствие указаний на подобное лечение в прошлом или указания на положительные результаты аналогичного лечения в прошлом.
- Уверенность в излечении.
- Положительное отношение к медикаментозному лечению.
- Понимание психологических причин возникновения болезненного состояния.
- Появление признаков улучшения состояния в течение первой недели лечения [4, 5].

Существует также представление о том, что у многих больных положительный терапевтический эффект БЗД достигается только при назначении их на непродолжительный период. В ходе одного исследования у 50% больных, леченных на протяжении шести недель диазепамом (15-40 мг/сут), достигнутое состояние улучшения сохранялось при последующем назначении плацебо на протяжении восемнадцати недель [6]. Во время другого исследования у 70% больных состояние улучшения, достигнутое при назначении в течение четырех недель лоразепама или клоразепайта, поддерживалось при дальнейшем назначении плацебо в течение двух недель [7]. Даже у больных с хронически-

ми состояниями тревоги кратковременное назначение БЗД (4-6 недель) оказывает положительный эффект [8]. Во многих случаях, несмотря на то что прекращение медикаментозной терапии может вызывать обострение тревоги, эти симптомы имеют непродолжительный характер, функционально незначительны и не требуют возобновления лечения [9].

При острых состояниях тревоги, ГТР и других расстройствах, связанных с тревогой, терапия БЗД должна проводиться с использованием наименьших возможных дозировок и по возможности в самые короткие сроки. Дозировки препаратов должны быть скорее гибкими, нежели фиксированными, а время приема может меняться в зависимости от времени усиления клинической симптоматики, а не строго соответствовать какому-то одному расписанию. Часто для купирования ситуационно возникшего эмоционального напряжения БЗД назначают на 1-7 дней, хотя для лечения клинически значимого состояния тревоги, возникшего как реакция на определенную ситуацию, может понадобиться назначение БЗД на 1-6 недель [10].

ДОЛГОСРОЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Тревожные расстройства часто являются продолжительными биологически обусловленными состояниями, причиняющими тяжелые страдания и нарушающими жизнедеятельность человека, здорового во всех остальных отношениях. Это же подчеркивал Фрейд, когда писал: "Уверенность в том, что любое невротическое явление может быть вылечено, связано с представлением обывателя, что невроз — это что-то случайное и необязательное, что не должно существовать. В то время как это состояние является тяжелым, конституционально обусловленным расстройством, которое редко ограничивается несколькими приступами и может, как правило, продолжаться неопределенно длительное время или даже на протяжении всей жизни" [11]. Для получения оптимального терапевтического эффекта в силу продолжительности этих расстройств часто требуется длительное назначение медикаментозных средств. При показанном™ длительной терапии БЗД клинические

правила диктуют обязательность периодической повторной оценки их эффективности, безопасности и необходимости. Это в существенной степени позволяет снизить риск проявления отрицательных факторов долгосрочного лечения БЗД.

При этом можно указать на следующие данные:

- Большую часть продаваемых в США (и, возможно, во всем мире) анксиолитических (и снотворных) БЗД потребляют *больные, которые принимают эти препараты продолжительное время.*
- Около 80% снотворных препаратов покупают люди, которые принимают их ежедневно *на протяжении четырех месяцев и более.*
- Число людей, принимающих анксиолитические (и снотворные) препараты *продолжительное время*, за последние годы существенно возросло, несмотря на то что терапевтическая эффективность долгосрочного применения этих средств до сих пор не установлена [12].

К сожалению, при продолжительной курсовой терапии тревожных расстройств с помощью БЗД, хотя и необходимой, эффективной и до определенной степени безопасной, возникает ряд существенных проблем, особенно при назначении этих препаратов больным пожилого возраста. Эти проблемы включают чрезмерную дневную сонливость, снижение познавательных функций и изменение ясности сознания, психомоторные расстройства и повышенный риск падений, парадоксальные реакции, депрессии, появление признаков интоксикации даже при терапевтических дозировках, амнестические расстройства, нарушения дыхания, признаки злоупотребления препаратами и формирование зависимости, а также возможное развитие признаков синдрома отмены.

Таким образом, клиническое суждение имеет важнейшее значение при принятии решения о продолжении анксиолитической терапии БЗД свыше 4-6 недель. Хотя продолжение терапии и может обеспечивать поддержание достигнутого улучшения, однако оно вряд ли позволяет добиться еще большего улучшения клиническо-

го состояния [13]. Для снижения вероятности возникновения побочных эффектов и формирования явлений синдрома отмены (см. обсуждение ниже) многие американские ученые рекомендуют ограничивать время назначения БЗД четырьмя месяцами или меньше, а британские руководства предлагают более жесткие рекомендации, указывая, что применение БЗД не должно превышать 2-4 недели [14]. Затяжной характер тревожных расстройств и вероятность возникновения рецидива после прекращения лечения позволяют предположить, что некоторым больным может быть показано продолжительное лечение [6, 9, 10].

Данные контролирурованных исследований относительно эффективности долгосрочной терапии БЗД весьма ограничены. В одном двойном слепом исследовании оценивалась эффективность терапии больных хроническими тревожными расстройствами диазепамом (15-40 мг/сут) на протяжении до 22 недель. Диагностика проводилась согласно критериям DSM-III [15]. У половины больных, которые были переведены на прием плацебо, наблюдалось очень медленное возобновление первичной симптоматики. Эти результаты означают, что терапия диазепамом может быть эффективной на протяжении как минимум 22 недель. Эффективность клоразепайта на протяжении шести месяцев изучалась в ходе другого исследования [16]. Хотя контролируемые исследования эффективности БЗД при назначении свыше шести месяцев не проводили, однако тот факт, что продолжительное назначение препаратов редко сопровождается наращиванием дозировок, позволяет предположить, что терапевтическая эффективность транквилизатора сохраняется в процессе длительного применения [17-22]. Имеются, однако, свидетельства, что часть больных, длительное время принимающих БЗД, используют его не столько в терапевтических целях, сколько, испытывая лекарственную зависимость, принимают препараты с целью предотвращения субъективно неприятных признаков прекращения назначений.

Как справедливо замечает Griffiths: "В то время как большинство людей, принимающих бен-зодиазепины, делают это в течение относитель-

но короткого периода времени (менее одного месяца), большая часть отпускаемых лекарственных средств потребляется людьми, принимающими их длительное время по таким показаниям, при которых эффективность применения препарата не установлена и для которых не существует общепринятых рекомендаций использования БЗД" [12]. В доказательство своей позиции Griffiths цитирует результаты опроса населения США 1990 г., которые показывают, что 25% людей, принимавших в предыдущий год анксиолитики (прежде всего БЗД), сообщили, что они принимают эти лекарства ежедневно на протяжении двенадцати месяцев и более [23]. К тому же многие лица, длительно принимающие БЗД, продолжают жаловаться на сохранение исходного уровня тревоги и "физического напряжения" [17, 22, 24-29]. Это может указывать на следующее:

- *Недостаточность лечения.*
- *Парциальную реактивность*, которая при отсутствии медикаментозного лечения вызывает ухудшение состояния.
- Наличие симптоматики, которая *может купироваться назначением препаратов другого класса* (например, антидепрессантов).
- Формированием *толерантности* к анксиолитическому действию БЗД.
- Формированием состояния *хронического синдрома отмены*. I

В двух исследованиях Rickels и сотр. обнаружили значительный уровень тревоги и депрессивной симптоматики в момент отмены терапии транквилизаторами у больных, несмотря на длительный прием БЗД [28, 29].

Ashton в результатах исследования 50 больных, попытавшихся самостоятельно прекратить прием БЗД спустя 1-22 года применения, сообщил о постепенном нарастании симптомов тревоги и/или депрессии на протяжении нескольких лет лечения [27]. Ashton замечает, что, возможно, эти симптомы и не появились бы, если бы больные не принимали БЗД. В любом случае данная симптоматика:

- *Не обнаруживалась* до начала лечения БЗД.
- *Не имела отношения* к другим видам терапии.
- В *значительной степени редуцировались* после прекращения приема БЗД.

Заключение

Всем больным, длительное время принимающим БЗД, необходимо периодически проводить клиническую оценку состояния в связи с высокой вероятностью существования коморбидных с ГТР других психических заболеваний, при которых могут потребоваться иные способы лечения. При этом наилучшим способом применения бензодиазепинов является использование минимальных эффективных дозировок, прерывистого гибкого графика приема и постепенная отмена при прекращении лечения.

В итоге своего исследования 119 больных, длительное время принимавших БЗД, Rickels и др. пришли к выводу, что подобные больные нуждаются в социальной и медицинской поддержке в большей степени, чем другие больные с тревожными или депрессивными состояниями [22]. Тем не менее у некоторых больных качество их социального функционирования зависит от длительного приема БЗД [30]. У таких больных периодические попытки прекращения лечения позволяют определить, является ли возобновление тревоги проявлением синдрома отмены или обострением основного заболевания. Следует помнить, что категорический отказ от приема лекарств может причинить больному больше вреда, чем пользы (например, поиск более опасных лекарств или суицидальная попытка).

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ

В некоторых случаях наилучшей терапевтической тактикой может быть внимательное отношение и соответствующие советы со стороны врача. Реакция горя на понесенную утрату и сопровождающие ее тревога и бессонница не должны рассматриваться как болезнь, хотя в наиболее тяжелых случаях может быть показан кратковременный прием бензодиазепинов. Существуют определенные психотерапевтические приемы, позволяющие больному легче переносить и даже уменьшать тревогу. При показаниях для медикаментозного вмешательства могут быть использованы некоторые небензодиазепиновые препараты.

Буспирон

Буспирон, производное азапилона, является анксиолитическим препаратом, который в отличие от БЗД, не оказывает мгновенного действия на симптомы тревоги. Его нельзя назначить парентерально, так как этот препарат не выпускается в форме для в/в или в/м введения. Он не оказывает растормаживающего действия, не вызывает эйфории и даже при высоких дозировках не обладает антипсихотическими свойствами.

Основными преимуществами этого препарата является отсутствие побочных свойств БЗД и каких-либо качеств, позволяющих использовать его с токсикоманической целью. Также важным является отсутствие у него седативного действия, которое плохо переносят больные, продолжающие выполнять свои социальные обязанности.

Буспирон не взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами в головном мозге, однако клинические испытания показали, что его эффективность была выше, чем у плацебо, и сопоставима с эффективностью БЗД при лечении ГТР [31-34] (табл. 12.3). В работе по каппелестическому наблюдению больных с хроническим ГТР, леченных на протяжении шести месяцев клоразепайтом или буспироном, Rickels и Schweizer отметили незначительную тенденцию в пользу буспилона, которая выразилась в том, что у больных, леченных этим препаратом, тревога была выражена в меньшей степени, чем у больных группы клоразепайта [15]. К тому же 65% больных, леченных клоразепайтом, продолжали принимать анксиолитические препараты спустя 40 месяцев после первоначального лечения, тогда как ни один больной, леченный буспироном, не возобновлял прием психотропных препаратов.

Профиль побочных свойств буспилона отличается от БЗД тем, что у него:

- Отсутствует *седация*.
- Не наблюдаются *нарушения памяти и психомоторных функций*.
- Нет взаимодействия с *алкоголем*.
- Отсутствуют качества, способствующие *злоупотреблению препаратом*.
- Отсутствует *растормаживающее действие* [35].

Таблица 12.3.**Эффективность буспирона по сравнению с плацебо или БЗД при лечении генерализованного тревожного расстройства**

Число больных, проявивших положительную терапевтическую реакцию, %		Число больных	Число больных, проявивших положительную терапевтическую реакцию, %		Число больных	Разница, %
75	буспирон	106	23	Плацебо	111	52*
31	буспирон	531	29	БЗД	290	02**

* Среднее квадратическое отклонение равно 58; $p < 10^{-3}$.** Среднее квадратическое отклонение равно 2,3; p статистически не значима.

Буспирон обладает четырьмя важными клиническими особенностями, отличающими его от БЗД. Во-первых, его применение целесообразно только при условии регулярного приема на протяжении нескольких недель, так как он не оказывает действия непосредственно после приема одной таблетки. Поэтому он малоприменим при лечении острых состояний. Во-вторых, он обладает антидепрессивными свойствами, что было подтверждено при проведении двойных слепых исследований. В-третьих, он оказался малоэффективен при лечении пароксизмальных панических расстройств. И наконец, он не может препятствовать развитию синдрома отмены БЗД.

Результаты клинических исследований показали, что одномоментная отмена буспирона у больных тревожными расстройствами, принимавших его на протяжении 12 месяцев, не вызывает формирования синдрома отмены [16,36].

Анксиолитическое действие буспирона развивается более медленно, чем у БЗД (1-2 недели), и требует трехразового режима приема препарата в течение дня. При сравнении результатов терапии буспироном и БЗД с использованием низких дозировок у некоторых больных отмечался больший противотревожный эффект при приеме буспирона [37]. Эффективность буспирона не очень значительна при лечении больных, которые ранее принимали БЗД, однако часть больных может быть успешно переведена на назначения буспирона [38]. В таких случаях буспирон в течение первых 2-4 недель назначается совместно с БЗД до момента отмены последних. Это позволяет избежать обострения состояния тревоги.

Нам представляется, что буспирон может быть препаратом выбора при лечении генерализованного тревожного расстройства у тех больных, которые ранее не принимали БЗД. Он обладает также несомненным преимуществом при назначении его больным, у которых наблюдались признаки синдрома отмены БЗД.

Имипрамин

В ходе двух исследований было показано, что трициклический антидепрессант имипрамин обладает сопоставимой с БЗД эффективностью при лечении ГТР [39,40]. Исследования терапевтической эффективности имипрамина при лечении этих состояний на протяжении более восьми недель не проводились, хотя известно, что его анксиолитическое действие может проявляться еще более медленно, чем действие буспирона. Его побочные свойства также могут ограничивать возможности его применения, однако тот факт, что в ответ на его применение не формируется зависимость, позволяет считать имипрамин выгодной альтернативой при лечении больных хроническими тревожными расстройствами, у которых также наблюдаются признаки депрессии и пароксизмальные панические расстройства.

(3-блокаторы и антигистаминные препараты

{3-блокаторы, несмотря на их относительно низкую эффективность при лечении больных с типичными состояниями тревоги, могут оказаться полезными при назначении их больным с выраженным соматическим эквивалентом

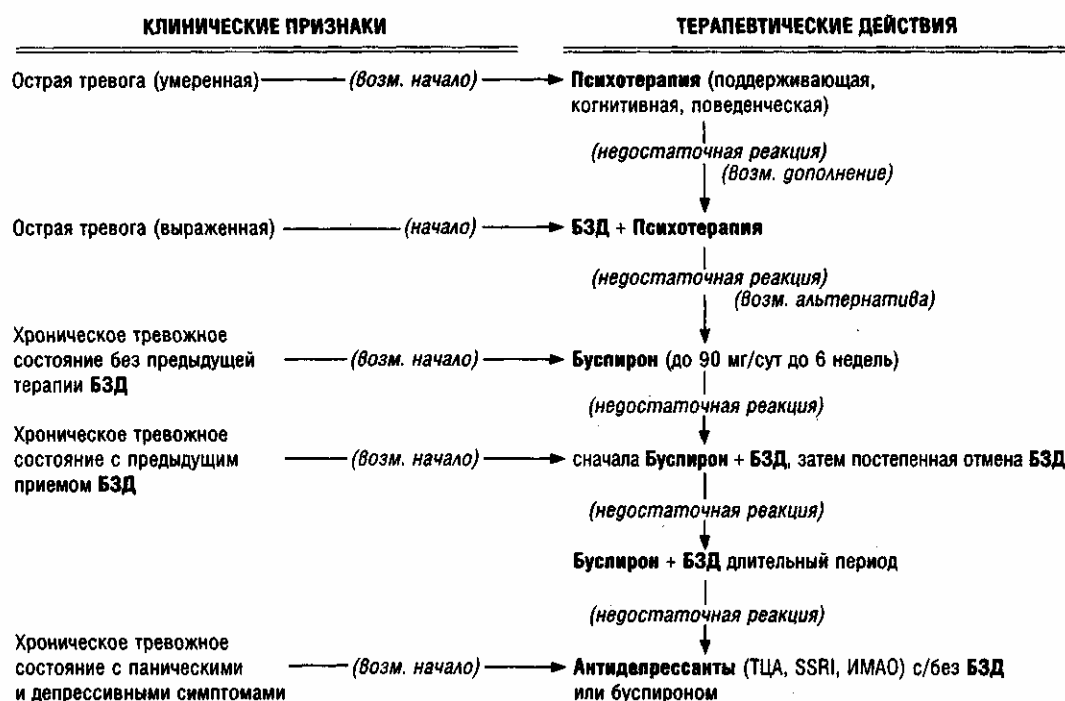


Рис. 12.2. Схема терапии генерализованного тревожного расстройства

тревоги, возникающим при выполнении определенных видов деятельности. Антигистаминные препараты оказывают достаточно выраженное седативное действие, но не вызывают зависимости. Их побочные свойства практически безобидны, за исключением типичного антихолинергического эффекта. Необходимо отметить сообщения о формировании зависимости при приеме дифенгидрамина, что требует осторожности при его назначении и тщательного наблюдения за возможным появлением признаков злоупотребления им.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время трудно рассуждать о том, насколько полезно или вредно длительное использование БЗД при лечении больных генерализованным тревожным расстройством. Всякий раз, когда это возможно, мы рекомендуем прибегать к постепенной отмене БЗД, что позволяет определить сохранение признаков тревоги

или появление скрытых побочных явлений вызванных приемом лекарств. К альтернативным способам терапии можно отнести:

- Немедикаментозные терапевтические вмешательства.
- Использование буспиона.
- Назначение антидепрессантов, таких как *имипрамин*.
- Использование в отдельных случаях β -блокаторов или антигистаминных препаратов.

На рис. 12.2 представлена рекомендуемая нами схема действий при лечении острых и хронических генерализованных тревожных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Downing RW, Rickels K. Early treatment response in anxious outpatients treated with diazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 522-528.
2. Meibach RC, Dunner D, Wilson LG, et al. Comparative efficacy of propranolol, chlordiazepo-

- xide, and placebo in the treatment of anxiety. A double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 355-358.
3. Rickels K. Use of antianxiety agents in anxious outpatients. *Psychopharmacology* 1978; 58: 1-17.
4. Rickels K. Benzodiazepines in the treatment of anxiety. In: Usdin E, Skolnick P, Tallman JF, et al., eds. *Pharmacology of benzodiazepines*. London: Macmillan, 1982: 37-44.
5. Dubovsky SL. Generalized anxiety disorder: new concepts and psychopharmacologic therapies. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(Suppl 1): 3-10.
6. Rickels K, Case G, Downing RW, et al. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983; 250: 767-771.
7. Rickels K, Fox IL, Greenblatt DJ. Clorazepate and lorazepam: clinical improvement and rebound anxiety. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 312-317.
8. Rickels K, Case WG, Downing RS, et al. Indications and contraindications for chronic anxiolytic treatment: is there tolerance to the anxiolytic effect? In: Kemali D, Racagni G, eds. *Chronic treatments in neuropsychiatry*. New York: Raven Press, 1985; 193-204.
9. Rickels K, Case G, Downing R, et al. One-year follow-up of anxious patients treated with diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 32-36.
10. Rickels K, Case WG, Diamond L. Relapse after short-term drug therapy in neurotic outpatients. *Int Pharmacopsychiatr* 1980; 15:186-192.
11. Freud S. *Introductory lectures on psychoanalysis*. New York: Norton, 1977.
12. Griffiths RR. Commentary on review by Woods and Winger. Benzodiazepines: long-term use among patients is a concern and abuse among polydrug abusers is not trivial. *Psychopharmacology* 1995; 118:116-117.
13. Rickels K. Antianxiety therapy: potential value of long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 7-11.
14. Committee on Safety of Medicines. Benzodiazepines, dependence and withdrawal symptoms. Number 21. January 1988.
15. Rickels K, Schweizer E. The clinical course and long-term management of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:101s-110s.
16. Rickels K. Buspirone, clorazepate and withdrawal. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Dallas, TX, 1985.

17. Woods JH, Katz JL, Winger G. Abuse liability of benzodiazepines. *Pharmacol Rev* 1987; 39: 251-413.
18. American Psychiatric Association. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1990.
19. Uhlenhuth EH, DeWit H, Baiter MB, et al. Risks and benefits of long-term benzodiazepine use. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:161-167.
20. Garvey MJ, Tollefson GD. Prevalence of misuse of prescribed benzodiazepines in patients with primary anxiety disorder or major depression. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1601-1603.
21. Ayd FJ Jr. Benzodiazepines: dependence and withdrawal. *JAMA* 1979; 242:1401-1402.
22. Rickels K, Case WG, Schweizer EE, et al. Low-dose dependence in chronic benzodiazepine users: a preliminary report on 119 patients. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:407-415.
23. Baiter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 12): 34-39.
24. Rodrigo EK, King MB, Williams P. Health of long-term benzodiazepine users. *Br Med J* 1988; 296: 603-606.
25. Mellinger GD, Baiter MB, Uhlenhuth EH. Prevalence and correlates of the long-term use of anxiolytics. *JAMA* 1984; 251: 375-379.
26. Le Goc I, Feline A, Frebault D, et al. Caracteristiques de la consommation de benzodiazepines chez des patients hospitalises dans un service de medicine interne. *Encephale* 1985; 2:1-6.
27. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addiction* 1987; 82:665-671.
28. Rickels K, Schweizer E, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 899-907.
29. Schweizer E, Rickels K, Case WG, et al. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:908-915.
30. Markowitz JS, Weissman MH, Ouellette R, et al. Quality of life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:984-992.
31. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1184-1187.
32. Kastenholz KV, Crimson ML. Buspirone, a novel nonbenzodiazepine anxiolytic. *Clin Pharm* 1984; 3:600-607.

33. Rickels K, Weisman K, Norstad N, et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 81-86.
34. Sussman N. Treatment of anxiety with buspirone. *Psychiatric Ann* 1987; 17: 114-120.
35. Lucki I, Rickels K, Giesecki MA, et al. Differential effects of the anxiolytic drugs diazepam and buspirone on memory function. *Br J Clin Pharmacology* 1987; 23: 207-211.
36. Goa KL, Ward A. Buspirone: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986; 32: 114-129.
37. Sussman N, Chou CY. Current issues in benzodi-
- azepine use for anxiety disorders. *Psychiatric Ann* 1988; 18: 139-205.
38. Schweitzer E, Rickels K. Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986; 258: 204-205.
39. Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders: 2. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 79-85.
40. Rickels K, Downing RW, Schweitzer E. Antidepressants in generalized anxiety disorder. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May 1987.

АГОРАФОБИЯ

Как уже отмечалось в гл. 11, агорафобия может наблюдаться в сочетании (или без) с признаками панического расстройства (см. также гл. 13). Поскольку в большинстве исследований проводилось изучение эффективности медикаментозной терапии агорафобии в сочетании с паническими расстройствами, нам трудно что-либо предложить в качестве лекарственного средства для лечения агорафобии в чистом виде. На практике положительные результаты были получены при применении десенсибилизирующей психотерапии у больных, готовых к тому, чтобы подвергать себя длительному пребыванию в ситуации, которая вызывает страх [1, 2].

СОЦИАЛЬНАЯ ФОБИЯ

Данные о медикаментозном лечении социальной фобии весьма ограничены, в отличие от поведенческой психотерапии, эффективность которой достаточно хорошо изучена. При этих состояниях рекомендуется применять 0-блокаторы (атенолол, пропранолол), однако имеющиеся данные свидетельствуют, что их терапевтическая эффективность мало чем отличается от плацебо [3]. В контролируемом испытании было показано, что фенелзин — ингибитор мо-

ноаминоксидазы был более эффективен, чем плацебо, при лечении этих состояний [3,4]. Отдельные сообщения описывают положительное действие таких препаратов, как альпразолам, клонидин и флуоксетин, хотя эти данные трудно отнести к разряду систематических [5-8].

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОБИИ

В настоящее время наиболее эффективным способом лечения данных состояний считается *десенсибилизирующая психотерапия*. Медикаментозное лечение в этом смысле практически не изучалось. В некоторых работах было показано, что антидепрессанты — трициклические и ИМАО — при этих состояниях неэффективны [9-Н]. В трех работах было также отмечено, что назначение седативно-снотворных средств может снизить эффективность поведенческой терапии специфических фобий [12-14]. В ходе одного исследования пациентам-добровольцам со страхом перед животными назначались по перекрестному типу толамол, диазепам и плацебо во время 1,5-часового пребывания в ситуации контакта с этими животными. Таламол снижал психогенную тахикардию, но никак не сказывался на субъективных переживаниях или поведении испытуемого [15].

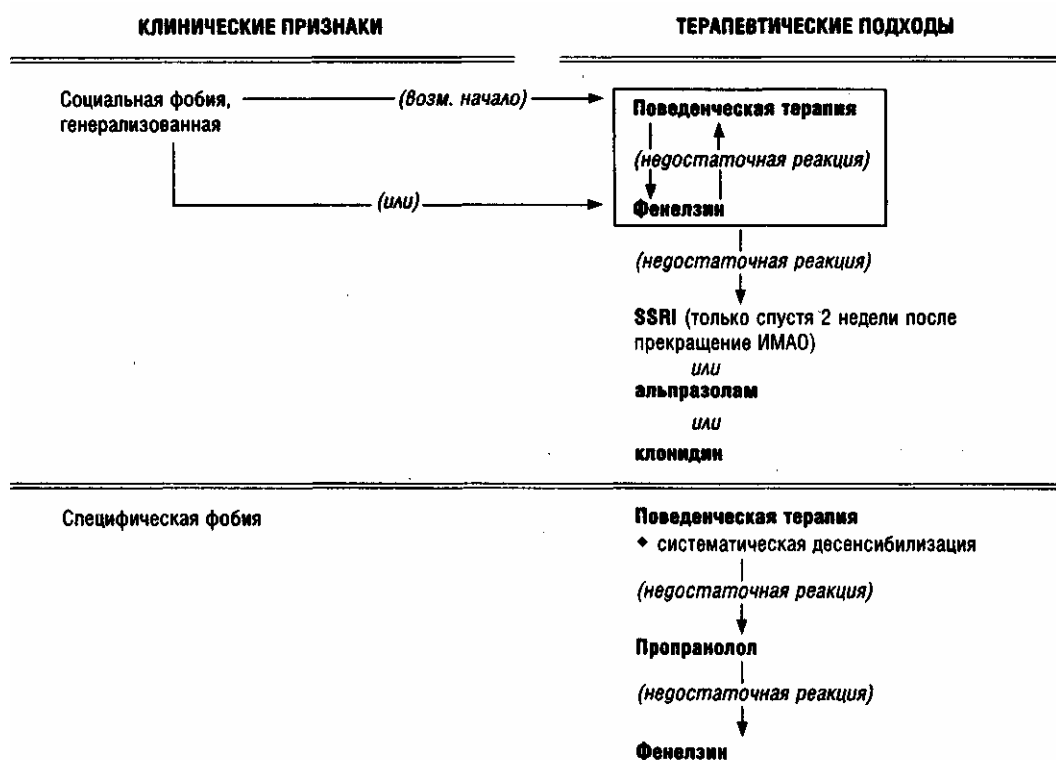


Рис. 12.3. Терапевтическая тактика при фобических расстройствах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время при лечении специфических фобий терапией выбора является поведенческая психотерапия. В некоторых случаях определенный положительный эффект может принести назначение ИМАО, SSRI, клонидина и альпразолама. На рис. 12.3 обобщены наши тактические рекомендации при лечении фобических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marks I, O'Sullivan G. Drugs and psychological treatments for agoraphobia/panic and obsessive-compulsive disorders: a review. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 650-658.
2. Noyes R, Chaudry DR, Domingo DV. Pharmacologic treatment of phobic disorders. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:445-452.
3. Liebowitz MR, Fyer AJ, German JM, et al. Phe-nelzine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 93-98.
4. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, et al. Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 252-258.
5. Lydiard RB, Laraia MT, Howell EF, et al. Alprazolam in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 17-19.
6. Goldstein S. Treatment of social phobia with clonidine. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 369-372.
7. Sternbach H. Fluoxetine treatment of social phobia. *J Affective Disord* 1987; 13:183-192.
8. Schneier FR, Chin SJ, Hollander E, et al. Fluoxetine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 62-64.
9. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, et al. Treatment of phobias. I: Comparison of imipramine hydro-

- chloride and placebo. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 125-138.
10. Ballenger JC, Sheehan DV, Jacobson G. Antidepressant treatment of severe phobic anxiety. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, May 1977.
 11. Sheehan DV, Ballenger JC, Jacobsen G. Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 51-59.
 12. Cameron OG, Liepman MR, Curtis GC, et al. Ethanol retards desensitization of simple phobias in non-alcoholics. Br J Psychiatry 1987; 150:845-849.
 13. Marks IM. Cure and care of neuroses: theory and practice of behavioral psychotherapy. New York: Wiley, 1981.
 14. Hunt D, Adams R, Egan K, et al. Opioids: mediators of fear or mania. Biol Psychiatry 1988; 23: 426-428.
 15. Bernadt MW, Silverstone T, Singleton W. p-Adren-ergic blockers in phobic disorder. Br J Psychiatry 1980; 137:452-457.

Лечение расстройств сна

В DSM-IV расстройства подразделяются сна на три категории:

- Первичные расстройства сна.
- Диссомнии.
- Парасомнии.
- Расстройства сна, связанные с другими психическими заболеваниями.
- Другие расстройства сна.

Последние две категории обычно предполагают лечение психического или соматического состояния, которое вызвало расстройство сна. Для всех категорий непродолжительное назначение снотворных средств может оказывать положительный терапевтический эффект.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Применение БЗД является симптоматическим лечением обратимой и непродолжительной бессонницы. Обычно они не рекомендуются для продолжительного лечения больных с хронической бессонницей или больных, страдающих ночным апноэ. В настоящее время несколько таких препаратов предлагаются в качестве снотворных средств в США и других странах (табл. 12.4), хотя и остальные БЗД также могут использоваться с этой целью.

Знание врача о принципах назначения снотворных средств и особенностей фармакологии конкретного препарата обеспечивают

Таблица 12.4.

Бензодиазепиновые препараты, применяемые в качестве снотворных средств

Лекарственный препарат	Период полувыведения, ч	Метаболит
Длительного действия		
Флунитразепам	19-22	Нет
флуразепам	75-150	Несколько, включая М-дезалкилфлуразепам
Медазепам	65	М-дисметилдиазепам
Нитразепам	18-34	Нет
Квазепам	75-150	М-дезалкилфлуразепам
Средней длительности действия		
Эстазолам	15-18	Нет
Лорметазепам	9	Нет
Темазепам	8-38	Нет
Короткого действия		
Бротизолам	3-6	Нет
Мидазолам	1,5-3,5	Нет
Триазолам	2-5	Нет

Таблица 12.5.**Принципы назначения снотворных препаратов**

1. Снотворные препараты назначаются *только после тщательного Всестороннего обследования больного*, поскольку расстройство сна могут являться симптоматическими проявлениями основного соматического или психического заболевания
2. Любые снотворные препараты при лечении бессонницы назначаются *только в виде непродолжительного курса (7-10 дней)*. Общим мнением производителей лекарственных препаратов в США, FDA и клиницистов является обязательность использования снотворных средств только в виде жестко ограниченных по времени курсов [63]
3. В большинстве случаев *нет необходимости в длительном назначении снотворных препаратов*, потому что бессонница является преходящим и непродолжительным расстройством
4. В тех случаях, когда больной принимает снотворные средства более 2 недель, *требуется обязательная повторная оценка показаний для продолжения этих назначений*
5. Отсутствие положительных результатов лечения бессонницы спустя 2 недели приема снотворных средств *ука*зывает на *необходимость диагностики и лечения возможного основного соматического или психического заболевания*
6. Ухудшение бессонницы или появление дополнительных расстройств мышления или поведения может быть связано с *наличием нераспознанного основного психического заболевания*
7. *Не рекомендуется Выписывать больному снотворные препараты в количестве, превышающем потребность больного в них на 1 месяц*
8. Больным, с указаниями в анамнезе на злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами или с выраженными признаками личностных расстройств, снотворные средства следует выписывать *только на ограниченный срок и при условии тщательного врачебного контроля*
9. Выписывая снотворные средства, врач *обязан полностью информировать больного обо всех преимуществах и недостатках данного вида терапии*, пояснить причины ограничения сроков лечения и возможный временный характер облегчения состояния в результате применения этих средств. Больной также должен получить вместе с рецептом краткую памятку о способе применения назначаемого препарата
10. Больной должен в полной мере осознавать *все аспекты безопасного применения назначенного препарата* (осторожность при управлении движущимися механизмами, опасность употребления алкоголя)
11. Повторное назначение снотворных препаратов (при обязательном соблюдении перерыва в назначении не менее 1 недели) *осуществляется только после повторной клинической оценки его состояния*
12. Риск формирования психологической и физической зависимости снижается при назначении минимальных дозировок и соблюдении ограничения длительности приема снотворных препаратов, что особенно важно для больных пожилого возраста
13. Не рекомендуется назначать снотворные средства *при бессоннице, Возникающей на фоне болевого синдрома*, за исключением тех случаев, когда она продолжается после купирования боли анальгетиками
14. Для исключения возможных нежелательных признаков лекарственного взаимодействия врач, выписывая снотворные препараты, *должен собрать информацию об опыте приема больным нерецептурных лекарств*
15. Больных, *страдающих судорожными приступами*, следует предупреждать об опасности резкого прекращения приема снотворных средств, независимо от использования поддерживающей терапии антиконвульсантами

рациональное эффективное и безопасное применение этих препаратов (табл. 12.5).

Снотворные бензодиазепиновые препараты, так же как и анксиолитические БЗД, можно классифицировать по длительности периода полувыведения (см. табл. 12.4). В руководстве практического врача указывается на связь скорости выведения снотворных препаратов и образуемых метаболитов с особенностями и продолжительностью клинического действия и профилем нежелательных побочных явлений. При длительном периоде полувыведения лекар-

ства и его метаболитов в ночное время может происходить накопление вещества в организме, что вызывает снижение познавательных и психомоторных функций больного в период бодрствования. При этом также повышается вероятность взаимодействия с другими лекарственными веществами и алкоголем. И наоборот, при коротком периоде полувыведения препарат и его метаболиты выводятся из организма до введения следующей дозы препарата, что сводит до минимума возможность нежелательного пролонгирования действия препарата, которое свя-

зано с чрезмерной седацией больного и подавлением активности ЦНС. Действие БЗД с длительным сроком полувыведения продолжается и на следующий день после приема, поэтому их назначение наиболее целесообразно при лечении расстройств, связанных с ранним пробуждением и бессонницей в утренние часы, в особенности в сочетании с тревожными расстройствами в дневное время. К таким препаратам относятся флунизтапам (20-30 ч), нитразепам (15-38 ч), медазепам (65 ч), флуразепам (72-150 ч) и квазепам (72-150 ч).

Препараты со средней продолжительностью периода полувыведения при ежедневном назначении (в связи с возможностью накопления) могут обладать некоторым остаточным действием в дневное время. К таким препаратам относятся эстазолам (15-18 ч), лорметазепам (10-12 ч) и темазепам (8-12, ч). Снотворные БЗД короткого действия либо быстро выводятся из организма, либо имеют продолжительную фазу распределения, что и определяет быстрое снижение уровня концентрации этих препаратов в крови. Их применение наиболее целесообразно при лечении ранней бессонницы (позднего засыпания).

Различным препаратам в этой группе свойственна различная скорость снижения уровня концентрации в крови, что и определяет длительность их снотворного действия. В целом в связи с непродолжительностью действия и отсутствием накопления при курсовом приеме такие препараты не оказывают действия на следующий после приема день. К ним относятся мидазолам (1,5-3,5 ч), триазолам (1,5-5 ч) и бротизолам (3-6 ч). Некоторые БЗД короткого действия (например, мидазолам и триазолам) очень быстро выводятся из организма, в результате чего оказываемое ими снотворное действие непродолжительно и больной может пробуждаться намного раньше желаемого времени. Промежуточное место бротизолама среди снотворных средств определяется периодом полувыведения (5 ч), при котором снотворный эффект не только быстро достигается, но и сохраняется на протяжении длительного времени без остаточного действия на следующий день и без аккумуляции при курсовом лечении.

Применение некоторых короткодействующих снотворных препаратов, не образующих активных метаболитов, может быть связано с развитием толерантности и приспособления организма к их действию. При этом в период между приемами препарата может формироваться относительный дефицит лекарственного вещества или его метаболита в месте действия. В результате этого после нескольких недель приема формируются два клинических феномена — раннее пробуждение и появление признаков тревоги в дневное время.

Любой БЗД, принимаемый в достаточно большой дозировке может оказывать снотворное действие. Два бензодиазепиновых анксиолитика — клоразепайт и диазепам — часто используются в качестве снотворных средств в тех случаях, когда бессонница у больного ассоциируется с выраженными признаками тревоги. Хлорозепайт является предшественником Н-дизметилдиазепама, который медленно выводится из организма, что и делает клоразепайт показанным при этих состояниях. Дизметилдиазепам оказывает неплохое снотворное действие и одновременно обладает устойчивым анксиолитическим действием в дневное время на протяжении следующего дня. При этом наиболее эффективным считается прием однократной в течение дня дозировки препарата в количестве 15 мг или 22,5 мг на ночь. Медленно выводимый из организма диазепам и его активный метаболит — метилдиазепам также имеют тенденцию накапливаться и оказывать анксиолитическое действие при курсовом назначении. Эффективной считается однократная в течение дня дозировка диазепама 5-10 мг.

ОТДЕЛЬНЫЕ СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА

Эстазолам

Эстазолам ([1,4] триазолобензодиазепин) — снотворное средство, действие которого проявляется в подавлении активности лимбических и подкорковых отделов головного мозга. Он потенцирует действие ГАМК на соответствующие рецепторы, усиливая процесс ингибиро-

вания и блокирование активности корковой и лимбической активности. Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 1-3 ч. Максимальный уровень концентрации препарата в крови достигается в течение 2 ч. Эстазолам на 93% связывается белками и активно метаболизируется в печени. Период полувыведения колеблется от 15 до 18 ч. Препарат относится к группе жирорастворимых веществ.

Препарат рекомендуется для непродолжительного курсового лечения бессонницы, характеризующейся трудностью засыпания, частыми ночными или утренними пробуждениями. Длительный прием эстазолама в связи с непродолжительностью и приступообразным характером бессонницы в большинстве случаев не рекомендуется. Необходимо соблюдать осторожность при назначении этого препарата больным пожилого возраста или больным с признаками органического слабоумия, а также при нарушениях функции почек и печени. Обычная начальная дозировка препарата составляет 1 мг, в некоторых случаях — 2 мг.

Эстазолам потенцирует угнетающее действие на ЦНС фенотиазинов, наркотических средств, антигистаминовых препаратов, ИМАО, барбитуратов, алкоголя, общих анестетиков и трициклических антидепрессантов. При сочетании назначении препарата с циметидином, дисульфирамом, пероральными контрацептивами и изониазидом может происходить снижение уровня метаболизма в печени, в результате чего наступает повышение уровня концентрации эстазолама в крови и повышение его угнетающего действия на ЦНС. Интенсивное курение (более двадцати сигарет в день) ускоряет процесс выведения эстазолама из организма. Теофиллин является антагонистом эстазолама, а рифампин повышает клиренс и сокращает период полувыведения эстазолама.

Квазепам

Квазепам ([1,4] БЗД) является снотворным средством, которое действует на лимбические и таламические отделы ЦНС, связываясь с БЗД рецепторами, ответственными за процесс сна. Препарат хорошо всасывается и достигает мак-

симального уровня концентрации в крови (15 нг/мл) в течение 2 ч. Состояние устойчивой концентрации при однократном в течение дня приеме препарата достигается к седьмому дню приема. Препарат на 95% связывается белками. Период полувыведения препарата и его активного метаболита — 2-оксоквазепам — в среднем составляет 39 ч, тогда как другой метаболит дизалкилфлуразепам имеет период полувыведения в 73 ч, при этом у больных пожилого возраста он увеличивается в 2 раза.

Показания и способ применения препарата такие же, как у эстазолама. Квазепам выпускается в форме непокрытых таблеток по 7,5 мг и 15 мг. Начальная дозировка препарата для взрослых составляет 15 мг. У некоторых больных из-за индивидуальных различий в терапевтической реакции доза может быть уменьшена до 7,5 мг. Такая же дозировка показана больным пожилого возраста.

Прием алкоголя, антигистаминных препаратов, опиоидных анальгетиков и других БЗД на фоне приема квазепамы потенцирует угнетающее действие на ЦНС. **Прием квазепамы противопоказан при беременности, а также в период естественного вскармливания ребенка.**

Темозепам

Этот седативно-снотворный БЗД угнетает деятельность ЦНС на уровне лимбических и подкорковых отделов. Он потенцирует действие ГАМК на соответствующие рецепторы, усиливая процесс ингибирования и блокирование активности корковой и лимбической активности. Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 1-3 ч. Действие препарата наступает через 30-60 мин. Темазепам на 98% связывается белками, а период его полувыведения колеблется от 8 до 12 ч.

По сравнению с другими бензодиазепиновыми снотворными средствами темазепам обладает меньшей жирорастворимостью и, следовательно, его нужно принимать за час до опорожнения кишечника [1].

Применять темазепам больным с психотическими состояниями нецелесообразно, поскольку он может вызывать парадоксальные

реакции. Он может также усиливать проявления миастении гравис, болезни Паркинсона и хронических обструктивных заболеваний легких. Темазепам может вызывать снижение уровня концентрации галоперидола в крови.

В последние годы в Великобритании значительно повысилась частота злоупотребления темазепамом. Больные токсикоманий растворяют капсулы темазепама в воде и полученный раствор вводят внутривенно. Этот способ в их среде называется "горячей линией". Подобное злоупотребление часто вызывает тяжелое местное повреждение сосудов с последующей гангреной. Поэтому в Великобритании было запрещено распространение темазепама, выпускаемого в желатиновых капсулах. Другие формы выпуска препарата по-прежнему доступны [2, 3].

Триазолам

Триазолам является триазолобензодиазепиновым седативно-снотворным средством, угнетающим деятельность ЦНС на уровне лимбических и подкорковых отделов. Он потенцирует действие ГАМК на соответствующие рецепторы, усиливая процесс ингибирования и блокирование корковой и лимбической активности. Препарат быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение 1-2 ч. Действие препарата наступает через 15-30 мин. Триазолам связывается белками на 90%, а период его полувыведения составляет 1,5-5 ч. Триазолам потенцирует угнетающее действие на ЦНС фенотиазинов, наркотических средств, антигистаминовых препаратов, ИМАО, барбитуратов, алкоголя, общих анестетиков и антидепрессантов. Сочетанное назначение циметидина и дисульфирама может повышать уровень концентрации триазолама в крови. **Нефазодон может существенно снижать клиренс триазолама, что приводит к увеличению уровня концентрации триазолама в крови на 400%** [4]. Аналогичное действие может оказывать эритромицин. Макролидные антибиотикотролеандомицин, кларитромицин, флуоритромицин, джосамицин, мидекамицин, рокситромицин) также могут подавлять метаболизм триазолама [5]. Сочетанное с триазоламом

назначение итраконазола или кетаконазола ведет к повышению уровня концентрации триазолама в крови (в некоторых случаях в 3 раза) и вызывает нарушение психомоторных функций и усиление других побочных эффектов препарата [6-8].

Использование триазолама в высоких дозировках (0,5-1,0 мг) может вызвать появление выраженной тревоги, параноидной симптоматики, обострение слухового восприятия, нарушение обоняния и вкуса, парестезии. Усиление тревоги в дневное время может наблюдаться при курсовом назначении триазолама в качестве снотворного средства. Эти симптомы являются следствием синдрома отмены препарата, возникающего в результате его быстрого выведения (см. также гл. 14).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ: КРАТКОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Применение снотворных бензодиазепиновых препаратов обычно ведет к сокращению времени засыпания, однако степень этого сокращения может иметь индивидуальные различия. К препаратам с быстрым проявлением снотворного действия относятся флуразепам, диазепам и клоразепайт. Относительно медленное развитие действия наблюдается у триазолама, эстазолама, квазепема, альпразолама, лоразепема, хлордiazепоксиды, клоназепема и темазепема в новой форме выпуска. В отношении последнего можно сказать, что при новой форме выпуска значительно повысилась скорость всасывания темазепема и, соответственно, сократилось время проявления его снотворного действия [9-12] (см. также гл. 3). С другой стороны, действие оксазепема, галазепема и празепема проявляется более поздно, что предполагает прием этих препаратов за 30-60 мин до сна [13].

БЗД длительного действия способствуют поддержанию сна на протяжении всей ночи и снижению уровня тревоги в дневное время, а препараты короткого действия могут вызывать пробуждение в ранние утренние часы.

В результатах экспериментальных исследований было показано, что длительно действующие соединения, такие как квазепам и флуразепам, сохраняют свое снотворное действие при назначении их перед сном в течение четырех недель, хотя к концу этого периода их эффективность несколько снижается [14-21]. В одной из работ сообщалось, что эстазолам, препарат со средней длительностью периода полувыведения, сохранял свою эффективность в качестве снотворного средства в течение шести недель [22]. Существуют многочисленные свидетельства того, что, несмотря на высокую изначальную эффективность, высокопотенцированные бензодиазепиновые препараты с коротким периодом действия (такие как триазолам и лоразепам) при курсовом применении могут терять свои снотворные качества в течение 3-14 дней [17, 23-29].

До сих пор не решен вопрос возможности сохранения снотворного действия БЗД при использовании минимальных дозировок. Эффективность триазолама в низких дозировках (0,25 мг и 0,125 мг) до настоящего времени остается неподтвержденной [30-35]. Флуразепам в дозировке 15 мг сохраняет свою эффективность в качестве снотворного средства только в течение одной недели [36-38]. Эффективность темазепама в течение двух недель была продемонстрирована в ходе одного исследования, но не подтвердилась в другом [10,39]. Имеются сообщения об эффективности эстазолама (1,0 мг и 2,0 мг) на протяжении одной недели, однако до сих пор не сообщалось о его эффективности при более продолжительном применении в низких дозировках [40].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ СНОТВОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ПРОДОЛЖИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Ни один результат исследований не показал эффективность БЗД в качестве снотворных средств за период свыше 12 недель. Более того, в работах с использованием параллельных плацебо групп, начиная со 2-3 недели лечения, не обнаруживалось разли-

чий в действии активного лекарственного вещества и плацебо [30, 37,41].

Исследование сна у людей среднего и пожилого возраста в экспериментальных условиях показали, что толерантность формируется при постоянном приеме снотворных средств. Так, **Schneider-Helmert (1988)** исследовал эффективность БЗД при долгосрочном (от шести месяцев до нескольких лет) постоянном приеме препаратов в дозировках от 0,25 мг/сут до превышающих в два раза обычно рекомендуемые [42]. У больных, принимающих БЗД, в сравнении с лицами, страдающими бессонницей и не принимающими лекарства, было обнаружено снижение эффективности снотворного действия препаратов и значительное изменение дельта-периода и периода быстрого движения глаз. Резкая отмена препаратов восстанавливала обычную активность в этих периодах и не вызывала усиления бессонницы. В работе использовались БЗД с различной длительностью действия, однако существенного различия в их эффективности не было обнаружено. Субъективная оценка эффективности снотворного препарата больными не находила подтверждения при объективном исследовании. **Schneider-Helmert** пришел к выводу, что переоценка качества сна больными, длительное время принимающими БЗД, в сочетании с их уверенностью в нарушении сна при отмене препаратов объясняет, почему у таких больных развивается "лекарственная зависимость при низких дозировках". **Schneider-Helmert** также высказывает предположение, что переоценка длительности сна больными может быть результатом антероградной амнезии, вызванной действием лекарств [43].

Золпидем

Золпидем является небензодиазепиновым снотворным препаратом, относящимся к классу имидазопиридинов, не вызывающим мышечную релаксацию и не обладающим анксиолитическим и противосудорожным действием. Он быстро всасывается при пероральном приеме,

достигает пика концентрации в крови за 2,2 ч и активно связывается с белками. Период полувыведения препарата составляет 2,4 ч (2,9 ч у больных в пожилом возрасте). В сравнении с более старыми снотворными средствами золпидем обладает таким же свойством потенцировать сон, однако при этом он в меньшей степени меняет архитектуру сна. Он в большей степени, чем триазолам, влияет на III и IV стадии сна. Сравнительные характеристики золпидема и триазолама приведены в табл. 12.6.

В ходе рандомизированного плацебо контролируемого полисомнографического исследования 24 больных, страдающих хронической бессонницей, было показано, что эффективность снотворного действия золпидема (10 мг) сопоставима с эффективностью триазолама и выше, чем у плацебо. Кроме того, в группе триазолама бессонница возобновилась в течение трех дней после прекращения назначений, чего не наблюдалось в группах золпидема и плацебо [62].

Побочные явления

Известны сообщения о нескольких случаях возникновения психотических реакций в ответ на применение золпидема — два случая амнестической психотической реакции и психотическая галлюцинаторная реакция у больного, страдающего анорексией [44]. Золпидем был назначен 34-летней женщине с хронической бессонницей, однако его применение не принесло облегчения больной, а спустя 20 мин после его

приема у нее возникло ощущение странной особенности окружающих ее предметов. Применение золпидема может также вызвать психические расстройства и нарушение познавательных функций, аналогичные тем, которые возникают при приеме бензодиазепинов [45].

Золпидем увеличивает дельта-период (период медленных волн) сна, а степень этого увеличения зависит от возраста больного (чаще наблюдается у больных молодого возраста). При сочетании нескольких факторов, одним из которых является усиление дельта-периода сна под воздействием лекарства, могут формироваться такие клинические феномены, как снохождение и ночные кошмары [46,47].

Клинический пример: Больной, 33 года, начал злоупотреблять золпидемом после того, как препарат был назначен ему в дозировке 10 мг/сут по поводу бессонницы, связанной с депрессивным состоянием. Больной стал отмечать облегчение депрессивного состояния на фоне приема препарата в дозе 30 мг/сут. Он продолжал наращивать дозировку препарата (до 150-280 мг/сут) по мере нарастания признаков толерантности. Через некоторое время он связал возникшие явления выраженной атаксии с приемом лекарства. Никаких других побочных явлений у него не возникало. Снижение дозировок препарата вызвало возобновление депрессивной симптоматики. Возникший на этом фоне судорожный приступ был легко купирован введением 60-80 мг препарата [48].

Таблица 12.6.
Сравнительные характеристики золпидема и триазолама

Золпидем	Триазолам
Быстро всасывается и достигает уровня максимальной концентрации в крови в течение 2 ч Период полувыведения составляет 2,4-2,9 ч Метаболиты фармакологически неактивны Отнесен к препаратам IV группы Не вызывает усиление сонливости в дневное время Не вызывает возобновление бессонницы Эффективность сохраняется сроком до 6 месяцев	Быстро всасывается и достигает уровня максимальной концентрации в крови в течение менее 2 ч Период полувыведения составляет 1,5-5 ч Метаболиты фармакологически неактивны Отнесен к препаратам IV группы Может вызывать усиление сонливости в дневное время Может вызывать возобновление бессонницы Эффективность снижается после двух недель приема препарата
Может нарушать познавательные функции Может вызывать отдельные признаки синдрома отмены	Может нарушать познавательные функции Вызывает синдром отмены

Другие классы лекарственных препаратов

Антидепрессанты с преимущественно седативным действием, такие как амитриптилин, доксепин или тразодон, могут оказывать снотворное действие при использовании в низких дозировках, которые в меньшей степени ассоциируются с побочными явлениями, характерными для этих препаратов.

Антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин или доксиламин) могут оказывать снотворное действие в течение одной недели. Эффективность этих препаратов в более длительный период не изучалась [49, 50]. Эти средства могут оказывать выраженное антихолинергическое побочное действие.

Барбитураты и им подобные препараты (например, *хлоралгидрат*), являющиеся эффективными снотворными средствами, считаются гораздо менее безопасными, чем БЗД в плане развития толерантности, взаимодействия с алкоголем и летальности при передозировке. Именно поэтому в настоящее время применять их, как правило, не рекомендуют.

Мелатонин

Garfinkel и др. (1995) изучали действие мелатонина на качество сна у 12 испытуемых пожилого возраста с признаками бессонницы (7 мужчин, 5 женщин; средний возраст 76 лет) [51]. Во время исследования использовались двойной слепой метод, рандомизированное и перекрестное назначение. Испытуемые на протяжении трех недель принимали ежедневно перед сном 2 мг чистого мелатонина или плацебо. После недельного перерыва испытуемые получали противоположное назначение на протяжении еще трех недель. В сравнении с плацебо мелатонин повышал качество сна у испытуемых и хорошо ими переносился. Более того, эффективность мелатонина как снотворного средства постепенно увеличивалась при последующем приеме препарата на протяжении двух месяцев [51].

В ходе другого исследования девяти больным пожилого возраста (от 51 до 70 лет), жалующимся на позднее засыпание, частые ноч-

ные пробуждения и утреннюю бессонницу, на протяжении трех дней назначался мелатонин (0,3 мг) или плацебо [52]. При приеме мелатонина значительно снижалось число двигательных аномалий во время сна. Сокращался период засыпания, уменьшалось число ночных пробуждений и повышалась субъективная оценка качества сна. При этом мелатонин в дни его приема не влиял на температуру тела больного.

Результаты контролируемого исследования Zhdanova и др. (1995) показали, что прием мелатонина в дозировках 0,3 мг и 1 мг вызывал у шести испытуемых сокращение периода засыпания без сопутствующих явлений последствия [53].

Биологические часы настроены на 24-часовой цикл. Яркий свет (например, солнечный) в утренние часы является точкой отсчета в этом цикле. Высвобождение мелатонина определяется временем появления этого яркого света и происходит приблизительно спустя 14 ч. При перемещении через часовые пояса (дальние перелеты) биологические часы остаются настроенными на изначальный цикл, в результате чего путешественник чувствует себя утомленным и испытывает затруднения в интеллектуальной деятельности. Рациональное применение яркого света и назначение мелатонина позволяют перенастроить биологические часы путешествующего человека [54,55].

При перемещении в восточном направлении регуляция биологических часов осуществляется обеспечением искусственного яркого освещения при более раннем пробуждении. Arendt (1995) рекомендует в качестве альтернативного средства назначения мелатонина в послеобеденное время в течение двух дней, предшествующих поездке, и в течение четырех дней по прибытию в место назначения [55]. При перемещении в западном направлении необходимо отходить ко сну в более поздние часы, но при этом Arendt не рекомендует утренний прием мелатонина в период, предшествующий путешествию, поскольку это вызывает чрезмерную сонливость, а по прибытии следует принимать мелатонин в вечернее время в течение четырех дней. Для более детального знакомства с этой проблемой читателю следует обратиться

ся к работе Lewy и др., в которой приводятся номограммы и логические пояснения для проведения нормализации временного смещения биологического ритма [54].

Данные нескольких двойных слепых исследований показывают целесообразность применения мелатонина. Так, например, у служащих сил быстрого реагирования, направленных на Ближний Восток, назначение мелатонина ассоциировалось с лучшим качеством выполнения определенных тестовых заданий и более продолжительным сном, чем у лиц, принимавших плацебо [56, 57]. Arendt, обобщая опыт применения препарата у 386 испытуемых, показал, что назначение мелатонина способствовало улучшению в изменении биологического ритма у 60% людей, перемещавшихся в восточном направлении, и у 40% — в западном [55]. **Мы обязаны предупредить, что, несмотря на имеющиеся сведения о целесообразности применения мелатонина, оно до сих пор не одобрено FDA, правила которого требуют получения более весомых доказательств его эффективности и безопасности.**

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СПОСОБЫ НЕЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Гигиенические мероприятия, способствующие нормализации сна

Всегда следует рассматривать возможность применения гигиенических мероприятий в качестве альтернативы снотворным препаратам. Даже при назначении лекарственных препаратов использование таких нефармакологических подходов позволяет значительно сократить количество и время применения медикаментов. К таким способам терапии относятся:

- Соблюдение психогигиенических правил режима сна и отдыха.
- Контроль и ограничение времени сна.
- Использование методик релаксации.
- Парадоксальное намерение.
- Обучение основам психогигиены сна.

Соблюдение психогигиенических правил режима сна и отдыха предполагает избегание

поступков, несовместимых со сном, и следование режиму сна и отдыха, включая выполнение ряда инструкций: ложиться в постель только при возникновении чувства сонливости; покидать спальню после неудачной 15-20-минутной попытки заснуть; вставать обязательно в одни и те же утренние часы, независимо от продолжительности сна, избегать кратковременных периодов дремоты в любое время суток.

Контроль и ограничение времени сна заключается в попытках сократить общее время пребывания в постели по отношению к истинной продолжительности сна. Необходимо стремиться, чтобы фактическое время сна составляло 80-90% времени пребывания в постели.

Использование методик релаксации направлено против чрезмерного состояния бодрствования, связанного как с соматическими, так и психическими факторами. Соматическая составляющая бодрствования может изменяться с помощью методик мышечной релаксации и/или методик с обратным подкреплением. Управление психической составляющей достигается применением методик, направленных на регуляцию процесса внимания (например, медитация, тренировка воображения). *Парадоксальное намерение* направлено на поддержание концентрации в процессе деятельности и снижения при этом уровня сопутствующей тревоги и напряжения.

Обучение основам психогигиены сна направлено на коррекцию образа жизни:

- Привитие навыков здорового образа жизни (диета, физкультура, отказ от приема психоактивных веществ).
- Изменение факторов окружающей среды (освещение, уровень шума, внешняя температура) [13].

Поведенческая терапия

Результаты клинических исследований не позволяют прийти к единому мнению об эффективности различных поведенческих психотерапевтических методик, включая методику обратного подкрепления, прогрессирующей релаксации, гипноз и др. [58]. Marin и др. (1994)

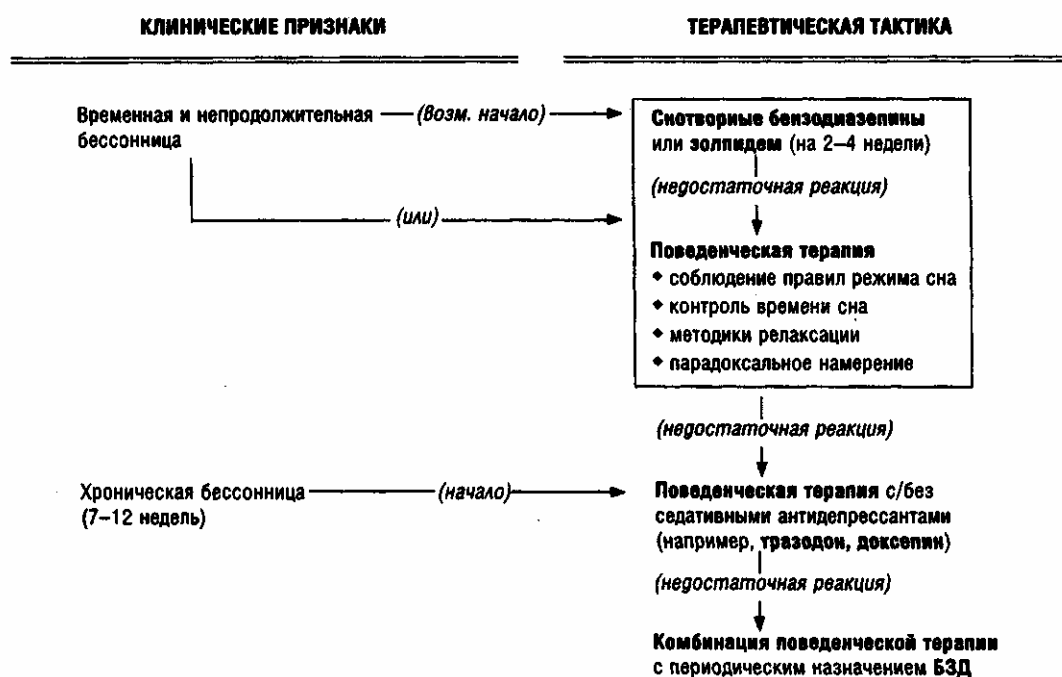


Рис. 12.4. Схема терапии расстройств сна

провели обзор и мета-анализ сообщений об эффективности психотерапевтических вмешательств при лечении бессонницы [59]. На основании оценки материалов 59 исследований с общим числом более чем 2000 больных они пришли к выводу, что наиболее эффективными способами терапии были соблюдение психогиgienических правил режима сна и отдыха и контроль и ограничение времени сна. При этом они подчеркивали устойчивый характер достигнутого улучшения у больных, страдавших хронической бессонницей.

Депривация сна

С учетом того, что больные бессонницей в своих оценках склонны уменьшать продолжительность сна, Spielman и др. (1987) провели эксперимент, в котором испытуемым разрешали оставаться в постели только то время, которое они указывали как время сна [60]. Результаты свидетельствуют, что умеренное лишение боль-

ных сна положительно сказывается на длительности периода засыпания и ощущении насыщения сном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кратковременное терапевтическое применение бензодиазепинов (1–2 недели) способствует сокращению времени засыпания, а использование препаратов длительного действия (например, флуразепама) позволяет избежать последующего возобновления бессонницы. В рамках кратковременного курсового лечения может быть также эффективным использование низких дозировок препаратов. Ни в одном из исследований не выявлено эффективного снотворного действия препаратов спустя 3 месяца назначений. К эффективным альтернативным способам лечения бессонницы можно отнести использование психогиgienических методик и/или низких дозировок антидепрессантов с седативным действием (например, тразодон) [61]. На рис. 12.4 представлена рекомендуемая нами тактика лечения бессонницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Monane M. Insomnia in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl): 23-28.
2. Anonymous. Gelatin-filled temazepam capsules. *Lancet* 1995; 346: 303.
3. Carnwath T. Temazepam tablets as drags of misuse. *Br Med J* 1993; 307: 385-386.
4. Green DS, Dockens RC, Salazar DE, et al. Coad-ministration of nefazodone and benzodiazepines, I: pharmacokinetic assessment [Abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:141.
5. Warot D, Bergougnan L, Lamiable D, et al. Trole-andomycin-triazolam interaction in healthy volunteers: pharmacokinetic and psychometric evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 389-393.
6. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:601-607.
7. Shader RI. Question the experts. *J Clin Psychopharmacology* 1994; 14: 293.
8. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, et al. Interaction of triazolam and ketoconazole. *Lancet* 1995; 345:191.
9. Mitler MM. Evaluation of temazepam as a hypnotic. *Pharmacotherapy* 1981; 1: 3-13.
10. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, et al. Effectiveness of temazepam with short-, intermediate-, and long-term use: sleep laboratory evaluation. *J Clin Pharmacol* 1978; 18:110-118.
11. Mitler MM, Seidel WE, van den Hoed J, et al. Comparative efficacy of temazepam: a long-term sleep laboratory evaluation. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8:63s-68s.
12. Greenblatt DJ. Benzodiazepine hypnotics: sorting the pharmacokinetic facts.] *Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 9): 4-10.
13. Gillin JC, Byerley WE. The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med* 1990; 322:239-248.
14. Dement WC, Carskadon MA, Mider MM, et al. Prolonged use of flurazepam: a sleep laboratory study. *Behav Med* 1978; 5: 25-31.
15. Kales A, Bixler EO, Scharf M, et al. Sleep laboratory studies of flurazepam: a model for evaluating hypnotic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 576-583.
16. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, et al. Quazepam and flurazepam: long-term use and extended withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32:781-788.

17. Mamelak M, Csima A, Price V. A comparative 25-night sleep laboratory study on the effects of quazepam and triazolam on the sleep of chronic insomniacs. **J Clin Pharmacol** 1984; 24: 65-75.
18. Oswald L, Adam K, Borrow S, et al. The effects of two hypnotics on sleep, subjective feelings and skilled performance. In: Passouant P, Oswald I, eds. Pharmacology of the states of alertness. Eirnsford, NY: Pergamon Press, 1979.
19. Kales A, Alien C, Scharf MB, et al. Hypnotic drugs and their effectiveness. All night EEC studies of insomniac subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23: 226-232.
20. Kales A, Kales JD, Bixler EO, et al. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 356-363.
21. Kales J, Kales A, Bixler EO, et al. Effects of placebo and flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. **Clin Pharmacol Ther** 1971; 12:691-697.
22. Lamphere J, Roehrs T, Zorick F, et al. Chronic hypnotic efficacy of estazolam. *Drugs Exp Clin Res* 1986; 12: 687-691.
23. Kales A, Kales JD, Bixler EO, et al. Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate-term effectiveness. *J Clin Pharmacol* 1976; 16: 399-406.
24. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Mitsky DJ, Kales JD. Dose-response studies of lormetazepam: efficacy, side effects, and rebound insomnia. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 520-530.
25. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. *Pharmacology* 1983; 26: 138-149.
26. Kales A, Soldatos CR, Vela-Bueno A. Clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination of half-lives. In: Smith DE, Wesson DR, eds. The benzodiazepines. Current standards for medical practice. Lancaster: MTP Press, 1986.
27. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al. Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and quazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 378-386.
28. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al. Alprazolam: effects on sleep and withdrawal phenomena. **J Clin Pharmacol** 1987; 27: 508-515.
29. Committee on the Review of Medicines. Systematic review of the benzodiazepines. *Br Med J* 1980; 280:910-912.

30. Roth T, Kramer M, Lutz T. The effects of triazolam (0.25 mg) on the sleep of insomnia subjects. **Drugs Exp Clin Res** 1977; 1: 279-285.
31. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al. Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and oxazepam. **Clin Pharmacol Ther** 1986; 40: 378-386.
32. Mamelak M, Csima A, Price V. The effects of a single night's dosing with triazolam on sleep the following night. **J Clin Pharmacol** 1990; 30: 549-555.
33. Fernandez Guardiola A, Jurado JL. The effect of triazolam on insomniac patients using a laboratory sleep evaluation. **Curr Ther Res** 1981; 29: 950-958.
34. Seidel W, Cohen SA, Bliwise NG, et al. Dose-related effects of triazolam on a circadian rhythm insomnia. **Clin Pharmacol Ther** 1986; 40:314-320.
35. O'Donnell VM, Balkin TJ, Andrade JR, et al. Effects of triazolam on performance and sleep in a model of transient insomnia. **Hum Perform** 1988; 1:145-160.
36. Roehrs T, Zorick F, Kaffeman M, et al. Flurazepam for short-term treatment of complaints of insomnia. **J Clin Pharmacol** 1982; 22: 290-296.
37. Mamelak M, Adele C, Buck L, et al. A comparative study of the effects of brotizolam and flurazepam on sleep and performance in the elderly. **J Clin Psychopharmacol** 1989; 9: 260-267.
38. Bonnet MH. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood. **Sleep** 1985; 8:11-19.
39. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, et al. Quazepam and temazepam: effects of short- and intermediate-term use and withdrawal. **Clin Pharmacol Ther** 1986; 39: 345-352.
40. Pierce MW, Shu VS. Efficacy of estazolam: the United States clinical experience. **Am J Med** 1990; 88(Suppl3A):6s-11s.
41. Kripke DF, Hauri P, Roth T. Sleep evaluation in chronic insomnia during short- and long-term use of two benzodiazepines, flurazepam and midazolam. **Sleep Res** 1987; 16:99.
42. Schneider-Helmert D. Why low-dose benzodiazepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. **Acta Psychiatr Scand** 1988; 78: 706-711.
43. Lucki I, Rickels K, Geller AM. Chronic use of benzodiazepines and psychomotor and cognitive test performance. **Psychopharmacology** 1986; 88: 416-433.
44. Ansseau M, Pichot W, Hansenne M, et al. Psychotic reactions to zolpidem. **Lancet** 1992; 339: 809.

45. Pies R. Dose-related sensory distortions with zolpidem. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 35-36.
46. Iruela LM. Zolpidem and sleepwalking. *J Clin Psychopharmacology* 1995; 15: 223.
47. Mendelson WB. Sleepwalking associated with zolpidem [Letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 150.
48. Gericke CA, Ludolph AC. Chronic abuse of zolpidem. *JAMA* 1994; 272:1721-1722.
49. Rickels K, Morris RJ, Newman H, et al. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study.) *Clin Pharmacol* 1983; 23:235-242.
50. Rickels K, Ginsberg J, Morris RJ, et al. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double-blind study. *Curr Ther Res* 1984; 35: 532-540.
51. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, et al. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346: 541-554.
52. Wurtman RJ, Zhdanova IV. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995; 346:1491.
53. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, et al. Sleep-inducing effect of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 552-558.
54. Lewy AJ, Sack RL, Blood ML, Bauer VK, Cutler NL, Thomas KH. Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. In: *Circadian clocks and their adjustment*. Ciba Foundation Symposium 183. New York: John Wiley & Sons, 1995; 303-321.
55. Arendt. Discussion of Melatonin marks circadian phase position and resets the endogenous circadian pacemaker in humans. In: *Circadian clocks and their adjustment*. Ciba Foundation Symposium 183. New York: John Wiley & Sons, 1995: 317-318.
56. Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 526-530.
57. Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, Adams B, Crowley JS. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67: 520-524.
58. Hauri P, Sataia MJ. Nonpharmacologic treatment of sleep disorders. In: Hales RE, Frances AJ, eds. *Psychiatry update*. American Psychiatric Association annual review. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1985; 4: 361-378.

59. Marin C, Culbert JP, Schwartz SM. Non-pharmacological intervention for insomnia. A meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1172-1180.
60. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10:45-56.
61. Mendelson WB, ed. Current strategies in the treatment of insomnia. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 6): 1-45.
62. Monti JM, Attali P, Monti D, Zipfel A, de la Giclais B, Morselli PL. Zolpidem and rebound insomnia— a double-blind, controlled polysomnographic study in chronic insomniac patients. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27:166-175.
63. Griffiths RR. Commentary on review by Woods and Winger. Ben/odiazepines: long-term use among patients is a concern and abuse among polydrug abusers is not trivial. *Psychopharmacology* 1995; 118:116.

Фармакокиннетика

Достаточно часто можно услышать ошибочное мнение, что все БЗД практически не отличаются друг от друга по основным характеристикам. Однако существующие различия в химической структуре и фармакокинетики представителей этого класса лекарств проявляются в следующем:

- *Потенцированность* их действия.
- *Время появления и продолжительность* их клинического действия.
- Характер и частоту возникновения *побочных эффектов* как в результате однократного приема, так и при курсовом назначении препаратов.
- Проявления *синдрома отмены*.

Эти различия и определяют оптимальность (наилучшее соотношение пользы и риска побочных эффектов назначаемого лечения) выбора определенного препарата для лечения конкретного больного.

ЖИРОРАСТВОРИМОСТЬ

Чем выше жирорастворимость БЗД, тем свободнее он проникает через липофильный гематоэнцефалический барьер, и, следовательно, быстрее развивается его основное действие. БЗД могут быть подразделены по признаку липофильности — фактору, имеющему важное значение в процессе абсорбции. Наиболее липофильными БЗД являются мидазолам, квазепам и диазепам. Высокая липофильность вещества указывает на значи-

тельную скорость его перераспределения из крови и вещества мозга в жировую ткань. Уровень концентрации препарата в мозговом веществе более устойчив у БЗД с меньшей липофильностью в связи с менее интенсивным процессом периферического распределения [1,2].

АБСОРБЦИЯ

Клиническое действие БЗД, которые легко всасываются, развивается быстрее, чем у препаратов с более медленным процессом абсорбции. БЗД для перорального приема различаются по их скорости всасывания в просвете желудочно-кишечного тракта. Так, время всасывания клоразепайта составляет 0,5 ч, диазепам — 1 ч, триазолам — 1,3 ч, альпразолам и лоразепам — 2 ч, оксазепам — 2-3 ч, флуразепам — 3,6 ч. На процесс абсорбции, однако, может влиять присутствие или отсутствие пищи в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, больные, принимающие БЗД во время ужина, ощущают снотворный эффект несколько позже, чем больные, принимающие снотворные препараты спустя несколько часов после еды.

СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ

БЗД также различаются по своей способности связываться белками крови. Процент несвязанного диазепам составляет 0-2%, оксазепам — 0,2-0,3%, хлордиазепоксида — 3-8%, лоразепам — 7-12%.

МЕТАБОЛИЗМ И ВЫВЕДЕНИЕ

БЗД, процесс биотрансформации которых происходит в печени, имеют относительно продолжительный период полувыведения и им свойственно образование активных метаболитов (табл. 12.7). Препараты, биотрансформация которых происходит в процессе конъюгации с глюкуроновой кислотой, имеют относительно короткий период полувыведения и не образуют активных метаболитов. Отдельные БЗД (например, клоназепам) подвергаются процессу восстановления азота. Окисляемые БЗД и их метаболиты могут накапливаться в организме, а интенсивность этого накопления может быть связана с возрастом больного, наличием заболеваний печени, сопутствующим назначением лекарственных средств (эстрогенов, циметидина). Однако имеющиеся клинические данные не позволяют подтвердить это предположение.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

БЗД могут быть подразделены на три группы на основе особенностей их метаболизма:

- Препараты, подвергающиеся процессу *окисления в печени* (в основном М-деметилированию или гидроксилированию). На различных этапах своего метаболизма они образуют активные метаболиты. К этой группе относятся адиназолам, хлордиазепоксид, клобазам, диазепам, флунитразепам, медазепам.
- Препараты, подверженные *процессу конъюгации* и не образующие активных метаболитов.

Только исходные соединения ответственны за клиническое действие. К этой группе относятся лоразепам, лорметазепам, оксазепам, темазепам.

- Препараты, которые до поступления в систему общего кровотока подвергаются интенсивному *процессу первичного обмена*. Эти средства могут образовывать короткоживущие, но активные метаболиты. К этой группе относятся бротизолам, клотиазепам, мидазолам, триазолам.

Первая категория БЗД в большей степени подвержена влиянию факторов, которые отражаются на окислительной функции печени (возраст, заболевания печени, сопутствующее назначение других лекарств). Другой их отличительной особенностью является длительный период полувыведения.

По продолжительности периода полувыведения БЗД вновь могут быть подразделены на три группы:

- Препараты *сверхкороткого* (менее 5 ч) действия — мидазолам, триазолам и бротизолам.
- Препараты *короткого и среднего* (6-12 ч) действия — оксазепам, бромазепам, лоразепам, лопразолам, темазепам, эстазолам, лорметазепам, альпразолам.
- Препараты *длительного* (свыше 12 ч) действия — флунитразепам, клобазам, флуразепам, клоразепайт, кетазолам, хлордиазепоксид, диазепам.

Таблица 12.7.
Транквилизаторы бензодиазепинового ряда

Название препарата	Метаболизм	Период полувыведения с учетом метаболитов, Жирорастворимость		Активные метаболиты
Альпразолам (Ксанакс)	Окисление	8-15	Умеренная	Нет
Бромазепам	Окисление	20-30	Низкая	Нет
Хлордиазепоксид (Либриум)	Окисление	10-20	Умеренная	Есть
Клобазам	Окисление	20-30	Умеренная	Есть
Клоразепайт (Транксен)	Окисление	40-100	—	Есть
Диазепам (Валиум)	Окисление	20-70	Высокая	Есть
Халазепам (Паксипам)	Окисление	40-100	Низкая	Есть
Лоразепам (Ативан)	Конъюгация	10-20	Умеренная	Нет
Оксазепам (Серакс)	Конъюгация	5-15	Умеренная	Нет
Празепам (Центракс)	Окисление	40-100	Низкая	Есть

Время появления и длительность клинического действия БЗД не обязательно связаны с их периодом полувыведения. Продолжительность клинического действия БЗД с длительным периодом полувыведения при однократном приеме может оказаться короче, чем действие БЗД с коротким периодом полувыведения в связи с медленным распределением последнего. Однако при курсовом лечении происходит постепенное накопление в организме БЗД с длительным периодом полувыведения, которые после прекращения лечения также не сразу выводятся из организма. Накопление же БЗД с коротким периодом полувыведения минимально, и они быстро выводятся из организма после прекращения лечения [3].

Потенцированность действия

БЗД значительно различаются по своей потенции, которая определяется количеством миллиграммов препарата, необходимого для получения определенного клинического эффекта. Это отчасти зависит от различий в средстве лекарственного вещества к месту его рецепторного действия. При соответствующих дозировках любой из БЗД может оказывать анксиолитическое, снотворное или противосудорожное действие. Например, такие бензодиазепиновые анксиолитики, как клоразепайт и диазепам, часто используются в качестве снотворных средств в тех случаях, когда наличие тревоги ассоциируется с бессонницей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

БЗД редко взаимодействуют с другими лекарствами за единственным важным исключением, когда возникает усиление действия при сочетании с другими средствами, угнетающими ЦНС, включая алкоголь. Дисульфирам и циметидин способны повышать уровень концентрации БЗД в крови, тогда как БЗД повышают уровень концентрации дигоксина и фенитоина. Как уже отмечалось, с бензодиазепинами могут взаимодействовать макролидные антибиотики и итраконазол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже отмечалось в гл. 3, физические и фармакокинетические свойства психотропных препаратов, в том числе и БЗД, часто имеют клинические проявления. Понимание этих механизмов позволяет использовать их для повышения эффективности лечения или снижения вероятности возникновения побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenblatt DJ, Shader RI, Abernethy DR. Current status of benzodiazepines (1). N Engl J Med 1983; 309: 354-358.
2. Greenblatt DJ. Benzodiazepine hypnotics. Sorting the pharmacokinetic facts. J Clin Psychiatry 1991;52(Suppl9):4-10.
3. Greenblatt DJ, Shader RI. Pharmacokinetics of an-tianxiety agents. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987; 1377-1386.

Осложнения терапии анксиолитиками

В сравнении с другими психотропными препаратами, неотложная терапия бензодиазепиновыми средствами вызывает незначительное число нежелательных эффектов. Наиболее существенным осложнением на начальных этапах лечения обычно является седативный эффект, кото-

рый исчезает в течение нескольких недель по мере развития анксиолитического действия [1]. У некоторых больных также могут возникать такие явления, как растерянность, атаксия, ажитация, экзальтация, транзиторная гипотония, головокружения и желудочно-кишечные расстройства.

ПСИХИЧЕСКАЯ РАСТОРМОЖЕННОСТЬ

Сразу после введения в практику хлордиазепоксида появилось сообщение о связи между приемом БЗД и формированием агрессивного поведения [2]. С этого времени неоднократно публиковались сообщения о том, что у некоторых больных на фоне приема БЗД формируются явления агрессивности и враждебности, выраженность которых колеблется от субъективных ощущений до откровенно враждебных поступков. Манифестация подобного состояния сопровождается следующими признаками:

- Враждебность.
- Агрессивность.
- Приступы ярости и гнева.
- Периодически возникающее волнение.
- Раздражительность.
- Неконтролируемое поведение [3].

В большинстве сообщений отмечается невозможность прогнозировать возникновение состояния агрессивности и враждебности в ответ на применение БЗД. Даже у больных с характерологическими нарушениями, указаниями в анамнезе на агрессивное поведение и на злоупотребление алкоголем подобные состояния возникали не чаще, чем у других больных, принимавших БЗД, а в некоторых сообщениях указывается, что у таких больных не бывает осложнений при назначении БЗД [4,5]. **На основании данных контролируемых исследований терапевтической эффективности БЗД, в которых сообщалось о побочных явлениях, частота возникновения состояний неконтролируемого агрессивного поведения оценивается менее чем в 1%, что вполне сопоставимо с частотой этих состояний при назначении плацебо. Частота появления откровенно враждебных поступков еще ниже.**

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Летальных исходов при передозировке БЗД практически не бывает. Существуют сообщения о трех случаях смерти в результате передозировки триазолама у больных пожилого возраста

та [181,182]. Даже при инъекционном введении больших доз препаратов процесс выздоровления проходит достаточно быстро и без тяжелых осложнений или последствий лекарств [6-9]. Тем не менее комбинированное введение БЗД с другими препаратами, угнетающими действие ЦНС, может привести к угнетению центров ЦНС и респираторным расстройствам, а также вызвать гипотонию [6-8]. Тяжесть этой симптоматики в большей степени зависит от вида и количества сопутствующего лекарственного вещества, нежели от концентрации БЗД в крови [6,8].

ПСИХОМОТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Данные целого ряда исследований показали, что БЗД как при неотложном назначении, так и при длительном приеме могут вызвать у здоровых добровольцев и у больных с тревожными расстройствами определенные психомоторные расстройства, такие как нарушение координации и невозможность сохранять внимание и концентрацию. Тем не менее эти результаты часто носят противоречивый характер, в особенности у больных с тревожным расстройством, длительно принимающих БЗД. Часть таких больных редко испытывают осложнения подобного рода, возможно, потому, что БЗД, снижая уровень тревоги (которая сама по себе нарушает функционирование), могут вызывать парадоксальное улучшение психомоторных функций больного. Однако во многих работах именно в связи с этими осложнениями указывается на особый риск для водителей, принимающих БЗД [10-13]. Кроме того, комбинация терапевтических доз БЗД и даже небольшого количества алкоголя может привести к существенному ухудшению состояния психомоторных функций.

НАРУШЕНИЕ ПОЗНАВАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

На протяжении почти трех десятилетий было известно, что даже однократная дозировка БЗД вызывает нарушение познавательных функций. Психологические нарушения у здоровых людей

и у больных тревожными расстройствами были зафиксированы также при непродолжительном курсовом назначении БЗД [14]. В ходе одного исследования с использованием батареи нейропсихологических тестов изучались способность БЗД вызывать при длительном применении нарушения познавательной сферы психической деятельности, а также причина и выраженность этих нарушений [15]. Исследователи обнаружили, что у больных, длительное время принимающих минимальные терапевтические дозировки БЗД, снижается качество визуально-пространственных видов деятельности и ухудшается внимание. Подобные признаки указывают на то, что функционирование этих больных в обычной жизни существенно страдает. Результаты тестов также свидетельствовали, что испытуемые не осознавали и не ощущали снижения своих познавательных способностей. Это подтверждается также клиническими наблюдениями, когда больные после отмены терапии БЗД отмечают улучшение сенсорного восприятия и способности концентрировать внимание. В большинстве случаев больные начинают отдавать себе отчет в ухудшении познавательных функций вследствие приема БЗД только после прекращения терапии [16].

Аналогичные результаты были получены при исследовании больных пожилого возраста, у которых нарушение познавательных функций накапливается незаметно и качественно проявляется спустя несколько лет после начала лечения [17]. В работе сравнивались больные с хроническими болевыми синдромами, которые были распределены на три группы — без медикаментозного лечения, принимающие наркотические анальгетики и принимающие бензодипепины. У больных последней группы обнаруживались более выраженные признаки нарушения познавательной функции и изменения на ЭЭГ, чем у больных, принимавших наркотические анальгетики [18].

Результаты инструментальных исследований с изображением картины головного мозга

Наличие структурных изменений головного мозга в сочетании с нарушением познаватель-

ных функций у больных алкоголизмом натолкнули Lader и др. на мысль о возможности существования подобных изменений у больных, длительное время принимавших БЗД и обнаруживающих аналогичные нарушения в познавательной сфере после прекращения лечения [19, 20]. У 20 больных, принимавших длительное время (2-20 лет) БЗД, была проведена компьютерная томография мозга. Для сравнения брались томограммы мозга больных алкоголизмом и здоровых людей, соответствующих больным основной группы по показателям возраста и пола. У некоторых больных, принимавших БЗД, соотношение объема мозговых желудочков к объему мозга (вентрикулярно-мозговой коэффициент — ВМК) было больше, чем у здоровых людей в контрольной группе, но меньше, чем у больных алкоголизмом. При этом корреляции между изменениями на томограмме и показателями возраста или длительностью приема БЗД не обнаруживались.

Schmauss и Krieg, проведя исследование на 17 стационарных больных со сформировавшейся зависимостью от БЗД, подтвердили результаты предыдущей работы [21]. На полученных томограммах соотношение объема желудочков мозга к объему всего мозга у больных с зависимостью от БЗД в малых или больших дозировках было выше, чем у здоровых испытуемых в контрольной группе. Средние значения этого соотношения были также выше у больных с зависимостью к большим дозировкам БЗД, чем у больных с зависимостью к малым дозировкам препаратов этого ряда, что указывает на возможное существование связи структурных изменений от дозировки принимаемого препарата. Ни возраст больных, ни продолжительность применения БЗД не были связаны с наблюдаемыми изменениями на томограммах.

Uncle и Kellner сообщили о положительной корреляции между продолжительностью приема БЗД и ВМК. Они исследовали 19 больных с состояниями тревоги со средней продолжительностью приема БЗД 3,6 года (от 0,5 до 12 лет) [22]. Отмечая, что 70% больных в их исследовании принимали БЗД менее 2,5 лет, они высказали предположение, что отсутствие корреляции между длительностью приема препаратов

и показателями ВМК в работе Lader и др. связано с методическим недостатком последней, так как в нее не включались больные с относительно краткими сроками приема транквилизаторов. Пока что трудно говорить о клиническом значении наблюдаемых изменений при томографии, однако необходимо подчеркнуть, что в ходе двух похожих исследований не обнаруживалось существенных различий между томограммами больных, принимавших БЗД, и здоровых испытуемых в контрольных группах [23, 24]. С другой стороны, Poser и др. обнаружили наличие атрофических изменений головного мозга у больных с явлениями комбинированной зависимости к алкоголю и БЗД [23]. Uhde и Kellner также указывали, что выявленная связь между ВМК и продолжительностью приема БЗД может оказаться вторичной по отношению к употреблению алкоголя, потому что лица, привыкшие к приему БЗД, также достаточно часто принимают алкоголь [22].

СИНДРОМ ОТМЕНЫ

В течение прошлого десятилетия сформировалось четкое представление о способности любого бензодиазепинового препарата вызывать формирование зависимости с появлением признаков синдрома отмены в клиническом состоянии больных. В процессе некоторых исследований вероятность возникновения этого явления у части больных подтверждалась даже в отношении курсового применения малых доз БЗД [25, 26]. **Было также подтверждено логически верное предположение о том, что чем продолжительней прием БЗД, тем вероятнее возникновение синдрома отмены даже при минимальных дозировках препарата, особенно при резком прекращении терапии [27].**

К наиболее часто встречающимся признакам синдрома отмены относятся:

- Различные признаки *желудочно-кишечных расстройств*.
- Повышенное *потоотделение*.
- Т^емор, повышенная сонливость, головокружение, *головные боли*.
- *Непереносимость* резкого звука и запаха.

- *Беспокойство*, бессонница, раздражительность, тревога.
- *Шум в ушах*.
- *Деперсонализационные* ощущения.

Эти признаки обычно описываются как незначительные по степени выраженности и очень непродолжительные (от нескольких дней до нескольких недель). Ни один из этих признаков не представляет реальной угрозы для жизни больного и не делает больного несостоятельным на продолжительное время, за исключением редко возникающих судорожных приступов и/или психотических реакций.

У некоторых больных, однако, прекращение терапии, будь то резкое или постепенное, ведет к появлению следующих тяжело переносимых признаков:

- Выраженная и продолжительная *депрессия* [28,29].
- *Галлюцинации* [28, 30-32].
- Продолжительный *шум в ушах* [30, 33].
- Опиостотонус, хореоатетоз, миоклонус и причудливые *непроизвольные мышечные движения* [34-36].
- *Делириозные состояния* с кататоническими включениями [37].
- *Панические* атаки и агорафобия [28, 30, 38].

Согласно некоторым сообщениям, у ряда больных проявления синдрома отмены могут быть очень тяжелыми и длиться до 0,5-1 года [28, 30, 39]. Ashton утверждает, что тяжесть и длительность расстройств часто недооцениваются медицинским персоналом, который ошибочно принимает симптомы абстиненции за невротические признаки [30]. Chouinard наблюдал восстановление тревоги такой тяжести, что больные верили в приближение смерти [40].

Синдром отмены редко возникает раньше первых 3-4 месяцев непрерывного лечения БЗД. В некоторых исследованиях были отмечены ранние признаки формирующейся зависимости в виде появления синдрома отмены спустя 6 недель применения БЗД, в частности, при назначении препарата короткого действия альпразолама [41-47].

Последние данные указывают на клинически важное явление синдрома отме-

ны в виде возобновления симптомов между приемами альпрозолама, иногда называемое как "междозовая" симптоматика или симптомы "прорыва" [48,49].

Синдром прекращения приема бензодиазепинов

Клинически значимые симптомы, вызванные прекращением приема БЗД, возникают только при резкой отмене назначений в виде симптомов "отдачи", напоминающих симптомы того состояния, по поводу которого были назначены БЗД. Основное отличие этих симптомов от исходного состояния заключается в большей выраженности и скорости формирования сразу после отмены лечения. Тревога и бессонница как проявления синдрома "отдачи" описаны, в первую очередь, как возможные последствия отмены БЗД с коротким периодом полувыведения [50,51]. Продолжительность синдрома "отдачи" не превышает нескольких дней после отмены препарата, но вслед за этим может возникать истинный рецидив изначального состояния. Появление синдрома "отдачи" не означает существования физической зависимости у больного [52-54]. Основные проявления этого синдрома (тревога и бессонница) часто бывают достаточно выражены и плохо переносятся больными, но обычно они длятся недолго (от 1 дня до 1 недели). Больные, не желая терпеть эти неприятные ощущения, часто прибегают к возобновлению приема БЗД, что ведет к формированию лекарственной зависимости в результате длительного приема препарата.

Проявления истинного синдрома отмены в отличие от симптомов "отдачи" или рецидива составляют такие субъективные и объективные явления, которые не наблюдались в состоянии больного, предшествующего назначению БЗД. Эти явления могут возникать, но не обязательно, вслед за симптомами "отдачи" или рецидива. К наиболее часто встречающимся признакам резкого прекращения терапии БЗД относятся бессонница, беспокойство, раздражительность, неусидчивость, признаки, напоминающие простуду, обостренное слуховое восприятие, тревога и подавленность. К более редким симптомам

относятся шум в ушах, судорожные приступы и психотические признаки [55].

Ранее считалось, что судорожные проявления возникают только после прекращения сверхвысоких дозировок БЗД, однако в настоящее время показано, что они могут формироваться и после применения обычных терапевтических дозировок, особенно препаратов с коротким периодом полувыведения. **Следует особо подчеркнуть, что при постепенной отмене препаратов судорожные приступы не наблюдаются [55].**

Затяжной синдром отмены бензодиазепиновых препаратов

Обычно проявления синдрома отмены разрешаются спонтанно и полностью исчезают в течение 4-12 недель. Однако у 10-15% больных, длительное время принимавших БЗД, синдром отмены может приобретать затяжной характер и длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. Считается, что в основе этого лежит замедленное восстановление рецепторных функций, измененных под влиянием БЗД. Подтверждением этому может также служить существование соматических проявлений в отсутствии психопатологических признаков (тревоги, истерических проявлений) на протяжении нескольких лет. Динамика затяжного синдрома отмены БЗД характеризуется постепенным убыванием симптоматики с периодическим наступлением коротких промежутков благополучного состояния. Восстановление может быть неполным и длительно существующие симптомы заключаются в проявлениях тревоги, бессонницы, подавленности, разнообразных сенсорных и двигательных нарушениях, желудочно-кишечных расстройствах [56].

Вопрос терапии затяжного синдрома отмены является одной из трудных клинических задач, которая требует как можно более быстрого решения. В противном случае больной, стремясь облегчить свое состояние, обязательно вернется к употреблению БЗД. По этой причине, а также потому, что подобные состояния с трудом поддаются лечению небензодиазепиновыми препаратами или психотерапией, не-

скольким больным назначался в/в *антагонист бензодиазепинов — флумазенил*. По предварительным оценкам применение этого препарата может оказаться очень перспективным. Он обладает достаточно продолжительным действием, практически не имеет побочных эффектов и вызывает ослабление как соматических, так и психических проявлений затяжного синдрома отмены [57].

Клинические проявления, следующие за синдромом отмены

Речь в первую очередь идет о субъективных ощущениях больных, длительное время принимавших БЗД и перенесших синдром отмены. Эти расстройства наблюдаются на протяжении многих месяцев после того, как последняя молекула БЗД была выведена из организма [58]. Согласно Peter Tytger

"Проявления настоящего синдрома отмены и клинического состояния, следующего за синдромом отмены, могут накладываться друг на друга, но последний в большей степени напоминает клинические проявления тревожных расстройств (ощущение напряжения и неопределенной опасности, дрожание, желудочно-кишечный дискомфорт). В таком состоянии больные в большей степени подвержены действию различных стрессовых факторов и нуждаются в большей социально-психологической поддержке. Возобновление приема БЗД на этом этапе не ведет к обязательному развитию лекарственной зависимости. Тем не менее предпочтительнее применение социально-психологических способов терапии" [59].

Существует определенное расхождение во мнениях специалистов, насколько симптомы, наблюдаемые спустя 6 месяцев после полного прекращения приема БЗД, можно отнести к последствиям лекарственной терапии. Не являются ли эти затяжные признаки проявлением невротических, личностных или конверсионных расстройств, а не следствием терапии БЗД? До того как будет получен точный ответ на этот вопрос, можно наметить основные позиции в этой проблеме:

- Проблема лекарственной зависимости и состояния отмены в ответ на прекращение при-

ема БЗД стала *широко обсуждаться* в периодической литературе после 1979 г.

- Первоначально внимание концентрировалось в основном на синдроме отмены, формирующемся после 4-6-недельного приема БЗД и проявляющемся спустя 2-5 дней после их отмены. Этот синдром может длиться до нескольких недель. Его трактуют как *немедленный синдром отмены*, большинство симптомов которого могут наблюдаться также при типичном тревожном расстройстве. Такие симптомы, как обостренная чувствительность к свету, шуму, запахам, эпилептиформные проявления, изменение сознания, можно без оговорок отнести к явлениям отмены, а не к тревожным расстройствам.
- Клинические проявления, следующие за синдромом отмены, возникают после полного разрешения синдрома отмены, *могут продолжаться на протяжении нескольких лет и наблюдаются даже после возобновления приема БЗД*.
- Клинические проявления, следующие за синдромом отмены, в большей степени *напоминают тревожное расстройство, чем синдром отмены*.
- Клинические проявления, следующие за синдромом отмены, могут наблюдаться в виде *вторичных осложнений состояния тревоги* — панических атак и агорафобии.
- В настоящее время неизвестно, *как долго могут длиться* клинические проявления, следующие за синдромом отмены.
- Признаки *лекарственной зависимости не обязательно* возникают при возобновлении приема БЗД в период клинических проявлений, следующих за синдромом отмены.
- Средством первого выбора при этих проявлениях считается *когнитивная психотерапия*.

Зависимость, связанная с терапевтическими дозировками

Сейчас уже трудно сказать, когда именно возникло представление о возможности формирования зависимости к БЗД в терапевтических дозировках. В течение первых 15 лет после по-

явления БЗД случаи выявления лекарственной зависимости при применении терапевтических дозировок были очень редкими. Это было связано с преобладающим распространением в то время длительно действующих БЗД, применением низких дозировок, редким назначением препаратов на период свыше нескольких месяцев. Рекомендации ограниченного использования БЗД в то время скорее диктовались соображениями по поводу злоупотребления этими препаратами [60].

После появления на рынке в 1978 г. лоразепама — высокопотенцированного препарата с коротким сроком действия — врачи стали выписывать его очень часто, отказываясь от назначения препаратов длительного действия. Спустя 2 года больных, принимавших лоразепам, можно было разделить на две группы. У больных первой группы можно было наблюдать рецидив тревожного расстройства, по поводу которого назначался предыдущий транквилизатор длительного действия. Иными словами, у таких больных была зависимость к терапевтическим дозам исходного, принимавшегося до лоразепама, БЗД, а наблюдаемая симптоматика была проявлением абстиненции от этого раннего препарата, а не от лоразепама. Во второй группе у больных отмечались жалобы на обострение тревоги между приемами лоразепама, которые исчезали после сокращения интервалов между приемами препарата. Эти симптомы не относились к проявлениям зависимости, а определялись недостаточностью режима дозировок препарата, назначаемого как анксиолитическое средство. У части больных развивались признаки синдрома отмены после резкой отмены лоразепама, который они принимали не менее месяца.

Большинство врачей трактовали появление этих симптомов как остаточные признаки тревожного расстройства, а не как показатели лекарственной зависимости. У таких больных не диагностировали зависимость на основании того, что они не стремились повышать дозировки лоразепама и не совершали поступки, характерные для людей, злоупотребляющих лекарствами. Таким образом, большинство этих больных можно было отнести к разряду обычных пользователей медицинскими услугами.

Затяжной синдром зависимости при применении бензодиазепинов

Затяжной синдром зависимости при применении бензодиазепинов является физиологическим состоянием — непатологическим следствием фармакологического влияния БЗД. При нем не наблюдается формирования необратимых соматических или психопатологических осложнений. Этот синдром можно назвать ахиллесовой пятой курсового назначения БЗД длительного действия. Однако об этом синдроме можно говорить только в качестве предположения, потому что до настоящего времени известно всего несколько сообщений о подобных больных.

Shader и Greenblatt утверждают, что не существует надежных свидетельств реальности существования затяжного синдрома зависимости при применении бензодиазепинов. Экспериментальные нейрофармакологические исследования показывают, что все побочные эффекты БЗД, будь то психические или нейрохимические, исчезают в течение нескольких дней или недель после отмены лекарственного средства. Существуют весомые данные о том, что любые новые симптомы, существующие более двух месяцев после отмены препарата, являются либо проявлением преморбидного состояния, либо результатом продолжения исходного заболевания, либо случайным совпадением [54].

Это расстройство, если допустить возможность его существования, возникает у больных, принимающих БЗД в терапевтических или больших дозировках более двух месяцев. Этот синдром состоит из двух компонентов: физиологическая зависимость в связи с приспособлением клеток к присутствию БЗД и психологическая зависимость от стереотипа приема БЗД. Явление абстиненции, основанное на реакции клетки на недостаток ставшего привычным уровня концентрации БЗД, может быть сведено к минимуму постепенной отменой препарата. Вероятно, при этом имеют значение и фармакокинетические особенности БЗД на что указывает частота возникновения этих состояний после введения в практику БЗД короткого действия.

Психологическая зависимость формируется у больных, длительное время принимающих БЗД, и предшествует появлению физиологической зависимости. Первоначально психологическую зависимость можно трактовать как одно из проявлений исходного тревожного расстройства, по поводу которого и назначались БЗД. Психологическая зависимость имеет большое значение в стремлении больного к длительному приему препаратов, что, в конечном счете, приводит к формированию физической зависимости.

Применение БЗД длительного действия редко сопровождается формированием затяжного синдрома зависимости, если у больного нет сильно выраженных невротических или личностных нарушений, которые лежат в основе его мотивации к длительному приему БЗД. В противном случае у некоторых больных даже до начала снижения доз БЗД могут появляться соматические и психические нарушения, вызванные только одними мыслями о необходимости существовать без ставших уже привычными регулярных доз препарата. Аналогичное явление можно было наблюдать при приеме инактивного плацебо у больных с психологической зависимостью.

Значение постепенности при прекращении лечения

Начиная с конца 60-х годов было известно, что вероятность развития зависимости к любому из бензодиазепинов зависит от величины принимаемой дозировки и продолжительности терапии. Так же, как и зависимость, тяжесть синдрома отмены после резкого прекращения назначений связана с длительным приемом или с высокими дозировками БЗД. Общеизвестным также является представление о возможности снизить вероятность возникновения явлений абстиненции путем постепенной отмены препарата. **Постепенная отмена БЗД обязательна для больных, принимавших БЗД свыше четырех месяцев, особенно в случае использования препаратов короткого действия, таких как альпразолам.** Появления симптомов абстиненции можно избежать или свести к минимуму с помощью очень медленного, на протяжении многих месяцев, снижения на-

значений в сочетании с психологической поддержкой и когнитивной психотерапией. Особенно важно соблюдать постепенность при окончании лечения у больных с указаниями в анамнезе на судорожные приступы. У некоторых больных такое постепенное снижение дозировок следует проводить только в стационарных условиях. В конце 60-х годов было показано, что переключение назначений с длительно действующих на препараты короткого действия повышает риск развития синдрома отмены. Начиная с 80-х годов, исследователи интенсивно изучали вопрос фармакологических способов, которые вместе с постепенной отменой препарата смогут снизить вероятность появления и тяжесть синдрома абстиненции. К этим способам относится применение:

- Пропранолола [61].
- Клонидина [62].
- Карбамазепина [63].

Общепринятых конкретных рекомендаций по оптимальному режиму постепенного прекращения терапии не существует. Опыт свидетельствует, что такое снижение доз может осуществляться в течение 6-9 месяцев и должно ориентироваться на равновесие между клиническими признаками синдрома отмены и способностью больного их переносить. Больной, испытывающий в процессе снижения дозировок психический и соматический дискомфорт, может попытаться возобновить прием препарата в прежних дозировках, поэтому он нуждается во внимании и поддержке со стороны окружающих.

ОСНОВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ ПРИЕМА БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ

До недавнего времени число рекомендаций для врачей по оценке целесообразности продолжения лечения БЗД и предотвращения развития синдромов прекращения лечения было весьма ограниченным. Rickels и его коллеги предлагают использовать постепенную отмену препаратов и подчеркивают обязательность лечения основного психопатологического состояния [64]. Приведем другие возможные способы прекращения приема БЗД:

- Разработка четкой *схемы лечебного применения препарата*, препятствующей возможному злоупотреблению им.
- Правильный учет *пользы и возможных отрицательных моментов* лечения.
- Заключение *терапевтического соглашения с больным*, обеспечивающего ему положительную поддержку, с обещанием, что назначения будут отменяться постепенно, предотвращая обострение основного тревожного расстройства и проявлений синдрома отмены.
- *Постепенное уменьшение дозировок* (в зависимости от фармакокинетических особенностей препарата), особенно медленное в последние недели лечения. Тщательное наблюдение за возможным поздним появлением симптомов прекращения лечения (2-4 недели или позже) при отмене препаратов длительного действия.
- Убеждение больного в том, что при постепенном снижении дозировок *возобновление симптомов будет непродолжительным и вполне переносимым* (при условии отказа от употребления алкоголя и других психоактивных веществ).
- Решение вопроса о необходимости *альтернативного лечения* (психотерапия, поведенческая терапия или медикаментозные назначения).
- Объяснение больному, что возникающие клинические признаки отмены являются *естественным психофизиологическим процессом*, а не результатом каких-либо ошибок врача или больного.

В заключение необходимо подчеркнуть, что затяжной синдром зависимости при применении бензодиазепинов развивается не более чем у одной трети больных, принимающих БЗД свыше двух месяцев. У остальных больных могут сформироваться явления физической зависимости к БЗД, но изменение дозировки препарата или постепенная отмена лечения не приводит к появлению у них клинических признаков. Поэтому можно предположить, что в основе затяжного синдрома зависимости лежит не столько формирующаяся физическая зависимость, сколько исходное тревожное расстройство или личностные особенности больного.

Судорожные приступы

Судорожные приступы, хотя и редко, могут возникать после резкой отмены назначений БЗД как при высоких, так и терапевтических дозировках. Некоторые исследователи высказывают предположение, что риск возникновения судорог выше при использовании препаратов короткого действия, однако имеющиеся клинические данные недостаточны для проверки этой теории. Оценка сообщений о возникновении судорожных приступов при применении лоразепама и оксазепама показала, что почти во всех случаях происходила резкая отмена препарата в сочетании с приведенными ниже факторами (одним или несколькими):

- Использование *высоких дозировок*.
- *Длительное применение БЗД* (от четырех месяцев до нескольких лет).
- Сопутствующий или последующий прием *препаратов, повышающих риск возникновения судорожных приступов*.
- Указание на *судорожные приступы в анамнезе* [65].

Наибольшая частота возникновения судорожных приступов наблюдалась при приеме альпразолама и равнялась общему числу судорожных приступов, ставших следствием приема всех других БЗД. При этом факторы, связанные с повышенным риском возникновения судорог при приеме альпразолама, были несколько отличными от вышеприведенных [66-69]. Следующим по частоте возникновения судорожных приступов был лоразепам [70]. В отчете FDA указывается:

- Большинство случаев возникновения судорожных приступов при приеме альпразолама наблюдалось при *использовании высоких дозировок*.
- Данные о соотношении дозировки и длительности терапии свидетельствуют о повышенном риске возникновения судорог при *длительной терапии* с использованием терапевтических дозировок альпразолама или при *непродолжительном назначении высоких дозировок* препарата.
- Наиболее часто судороги возникали при *сочетанном приеме альпразолама с препара-*

томи, снижающими порог судорожной активности, такими как мапротилин. • При постепенной отмене альпразолама большинство случаев возникновения судорожных приступов приходилось на конечный этап этого процесса.

Число сообщений о случаях возникновения судорожных приступов при приеме альпразолама, возможно, связано с представлением о его особой эффективности в отношении панических расстройств при условии использования высоких дозировок или продолжительного приема.

ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ БЕНЗОДИАЗЕПИНАМИ

Кратковременное лечение

Клинические проявления синдромов "отдачи" и отмены могут все равно возникать при постепенной отмене БЗД, даже у больных, которые принимали их всего несколько недель. **Rickels и др.** в своем сообщении об испытании клоразепайта и лоразепама предупреждают практических врачей об ошибочности отнесения симптомов, которые возобновляются вскоре после прекращения лечения БЗД, к показателям рецидива исходного заболевания, требующего продолжения назначений [42]. Практическую важность своей рекомендации они усматривают в том, что возобновление у больных признаков тревоги спустя 1-2 недели после прекращения лечения, влекущее за собой бесполезное продолжение терапии, скорее всего может свидетельствовать о привыкании таких больных к лекарствам.

Длительная терапия

Как уже отмечалось, резкое прекращение продолжительного применения терапевтических дозировок БЗД может привести к проявлению признаков синдрома отмены в клиническом состоянии больного [183]. При изучении последствий резкого прекращения приема БЗД с коротким и длительным периодом полувыведения у больных в рамках продолжительного курсового лечения **Rickels и др.** обнаружили следующее:

- Синдром отмены появляется у большинства больных.
- Синдром отмены был более тяжелым и проявлялся раньше при приеме препаратов с коротким периодом полувыведения (альпразолам, лоразепам), по сравнению с использованием препаратов с длительным периодом полувыведения (диазепам, клоразепайт).
- К факторам, способствующим более тяжелому проявлению синдрома отмены, можно отнести короткий период полувыведения, более высокие суточные дозировки, выраженность исходного психопатологического состояния и низкий общеобразовательный уровень.
- Не возобновляли прием БЗД в течение первой недели после прекращения лечения 73% больных, принимавших препараты с длительным периодом полувыведения, и 43% — с коротким периодом полувыведения.
- Спустя 5 недель эти цифры составляли 45% и 38% больных соответственно [71].

Постепенное снижение дозировок препарата может значительно уменьшить интенсивность проявления синдрома отмены, но не может полностью предотвратить его возникновение. В другом исследовании тех же авторов указывается, что почти 90% больных, леченных БЗД, испытывают признаки синдрома отмены, несмотря на применяемое постепенное снижение дозировок (на 25% каждую неделю) [72]. Они также сообщают следующее:

- 32% больных, принимавших препараты с длительным периодом полувыведения, и 42% — с коротким периодом полувыведения, не смогли переносить постепенную отмену терапии и возобновляли прием в прежних дозировках.
- В отличие от результатов работы по изучению последствий резкого прекращения лечения тяжесть и длительность синдрома отмены после постепенной отмены препаратов была одинакова как в случаях использования препаратов с длительным периодом полувыведения, так и в случаях использования препаратов с коротким периодом полувыведения.
- К факторам, способствующим более тяжелому проявлению синдрома отмены относятся принадлежность к женскому полу, высокий

показатель Айзенка по *невротизму* и значительное употребление алкоголя. • Спустя 5 недель после постепенного прекращения *лечения не возобновили прием ИД* 56% больных, принимавших препараты с длительным периодом полувыведения, и 53% больных, принимавших препараты с коротким периодом полувыведения.

Приведенные результаты исследований показывают, что, несмотря на высокую вероятность возникновения синдрома отмены как при резком, так и при постепенном прекращении лечения бензодиазепинами, выраженность абстинентной симптоматики может быть снижена при постепенной отмене препаратов, особенно в случаях приема транквилизаторов с коротким периодом полувыведения.

Постепенную отмену лечения на практике не всегда легко осуществить. Schweizer и др. показали, что первоначальное снижение дозировки на 50% вызывает незначительные проявления синдрома отмены и может быть осуществлено достаточно быстро, однако появление большей части симптомов абстиненции относится к последним этапам процесса отмены лечения [72]. Тугег в аналогичной работе отметил, что признаки синдрома отмены появляются только тогда, когда доза препарата уменьшается до так называемой "субтерапевтической", и что такое появление не может быть объяснено сугубо психологическими причинами [73]. Schweizer и др. также пришли к заключению, что снижение дозировки на 25% в неделю может оказаться слишком быстрым для большинства больных, длительно принимающих БЗД [72]. В ходе их исследования 51% больных потребовалось более медленное снижение дозирования.

Таким образом, для большинства БЗД снижение дозировки препарата до половины первоначальной может быть достаточно быстрым, однако последующее снижение следует проводить медленнее (на 10-20% новой дозировки через каждые 3-5 дней). У больных, которые испытывают выраженное беспокойство по поводу сокращения дозировки препарата, можно использовать **метод плато**, когда в определенные периоды времени прекращают снижение дозировки для

того, чтобы больной мог успокоиться и привыкнуть к меньшей дозе препарата. Такой способ позволяет врачу определить характер возникающей у больного тревоги. Тревога как реакция на процесс отмены препарата будет уменьшаться к концу плато-периода, а тревога как обострение основного тревожного расстройства, будет в течение плато-периода нарастать.

Использование альпразолама предполагает очень продолжительную и как можно более постепенную отмену терапии [49,74,75]. В инструкции к препарату указывается, что прекращение лечения проводится уменьшением дозировки на 0,5 мг каждые три дня. При приеме 10 мг препарата в день при выраженных панических расстройствах прекращение лечения займет около 60 дней. У некоторых больных снижение возможно только по 0,25 мг через каждые 4-7 дней, что при прекращении лечения (при дозе в 10 мг/сут) займет около шести месяцев.

Можно также указать на сообщения о сложности отмены лоразепама у некоторых больных (значительный процент больных, возвращающихся к приему препарата, и выраженные признаки абстиненции) [76,77]. Ashton отмечал, что больные, принимающие лоразепам, ощущают, что не могут обойтись без таблетки в течение дня. Для прекращения приема БЗД таких больных приходится переводить на диазепам [30].

Помимо постепенной отмены препарата испытывались также и другие способы ослабления синдрома отмены. Результаты применения р-блокаторов, клонидина и карбамазепина были достаточно противоречивыми. Применение карбамазепина может оказаться целесообразным у больных, предрасположенных к возникновению судорожных приступов [78]. Также сообщалось о положительном опыте применения вальпроатов в процессе прекращения продолжительного приема бензодиазепинов, что может быть связано с предполагаемыми анксиолитическими свойствами этого лекарственного вещества [79]. Анксиолитический препарат бупирон оказался неэффективным в купировании синдрома отмены, в частности, у больных, длительно время принимавших БЗД [80,81].

В целях купирования бессонницы в рамках синдрома отмены Rickels и др. рекомендуют

дополнительное использование снотворных препаратов типа дифенгидрамина, доксиламина, хлоралгидрата или седативного трициклического антидепрессанта доксемина [78]. Эти исследователи также советуют применять адекватную антидепрессивную терапию при наличии признаков депрессии у больных, длительно принимающих БЗД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все больные должны придерживаться схемы постепенного прекращения лечения, которую ре-

комендует врач, а не следовать легкомысленным советам окружающих "бросить" прием моментально. Врач должен знать все уязвимые места больного и стремиться его поддерживать, а также информировать по поводу всех возможных симптомов в процессе прекращения терапии БЗД. Как замечают Farid и Bulto, наибольшие сложности у врача связаны не с назначением длительного курса БЗД, а со слишком быстрой отменой предписанного лечения, которая к тому же не сопровождается никакими вспомогательными формами терапии [82].

Осложнения в процессе применения седативно-снотворных средств

Многочисленные осложнения, связанные с приемом различных бензодиазепиновых снотворных препаратов, приведены в табл. 12.8.

СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ И УГНЕТИЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЦНС

Несмотря на то что в некоторых исследованиях сообщают о нарушении функционирования в дневное время больных с расстройством сна, в большинстве данных других исследований указывается, что у больных с хронической бес-

сонницей фактическое сокращение продолжительности сна незначительно, чрезмерная сонливость в дневное время встречается редко, а деятельность больного в дневное время не страдает [83-87]. К тому же, до сих пор не известно, вызывают ли БЗД в процессе нормализации сна повышение качества функционирования больного в дневное время. Наоборот, в большинстве исследований указывается, что они скорее нарушают, чем улучшают активность больных на следующий день после приема препарата. А обзор исследований с использованием психо-

Таблица 12.8.

Осложнения, связанные с приемом различных БЗД снотворных препаратов

Эстазолам	флуразепам	Квазепам	Темазепам	Триазолам
Гипокинезия	Головная боль	Головная боль	Желудочно-кишечные	Головная боль
Головная боль	Парестезии	Усталость	расстройства	Парестезии
Астения	Головокружения	Сухость во рту	Нарушение сна	Нарушение зрения
Тошнота	Шум в ушах	Диспепсии	Нарушение зрения	Шум в ушах
Раздражительность	Неприятный вкус во рту		Слабость	Желудочно-кишечные
Головокружение	Сухость во рту		Недостаток концентрации	расстройства
Сонливость	Желудочно-кишечные		Расстройство равновесия	
Дисфория	расстройства		Падения	
	Нарушение сна			
	Дерматологические осложнения			

физиологических тестов деятельности и концентрации внимания свидетельствует, что БЗД с коротким периодом полувыведения вызывают более длительное нарушение функционирования, чем препараты с длительным периодом полувыведения (возможно, в связи с более продолжительным временем распределения последних) [88]. **В целом побочное действие снотворных бензодиазепиновых препаратов зависит от величины дозировки, когда более высокие дозировки препарата вызывают более тяжелые осложнения** [89-95]. БЗД, образующие активные метаболиты и отличающиеся медленным процессом выведения (диазепам, флуразепам, квазепам) обладают способностью вызывать нежелательную седацию в дневное время [96-98]. Хотя во многих других исследованиях не обнаруживали признаков остаточного влияния на функционирование больных при применении низких дозировок флуразепама и квазепам [89,95,96,98-102]. Большинство БЗД, включая препараты с короткой и средней продолжительностью периода полувыведения, могут вызывать подавление активности ЦНС в дневное время [90, 97,103]. В обзоре 45 контролируемых испытаний триазолама с применением двойного слепого метода признаки угнетения активности ЦНС (сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, нарушение координации) являлись наиболее часто встречающимися побочными эффектами, которые возникали у 14,2% больных при дозировке в 0,25 мг/сут и у 19,5% — при 0,5 мг/сут [90]. Побочное действие на ЦНС также часто отмечалось при назначении темазепама и эстазолама [104-108].

ВОЗБУЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ЦНС

Многочисленные сообщения указывают на повышение уровня тревоги в дневное время и бессонницу в утренние часы у больных, принимающих препараты с коротким сроком действия (например, триазолам) [109-117]. Это явление прямо противоположно ожидаемому терапевтическому действию, поэтому, вероятно, его не следует относить к побочным эффектам БЗД.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ

Непродолжительное лечение триазоламом сопровождалось выраженными осложнениями в психическом состоянии больных, включая:

- Растерянность.
- Психотические признаки.
- Расторможенное поведение.
- Амнезии [97,109, ПО, 114,118-125].

Ухудшение памяти или амнезии и психические автоматизмы наблюдались у больных на следующий день после приема однократной дозировки триазолама на ночь [126-130]. Сообщается также о случаях амнезии при применении лоразепама и других БЗД, однако наиболее выражена эта симптоматика все же при назначении триазолама [103,131-137]. Данные одного из последних исследований показали, что однократный прием триазолама вызывает на следующий день в 40% случаев изменение качества памяти или амнезии [130]. В отчетах FDA среди 329 лекарственных веществ, прием которых сопровождается агрессивным поведением, триазолам называется одним из первых [125, 138]. По частоте встречаемости отдельных признаков изменения психического состояния, связанных с приемом транквилизаторов, триазолам опережает следующий за ним темазепам в 22-99 раз [139].

ПРЕКРАЩЕНИЕ ТЕРАПИИ

Бессонница как симптом отдачи

Прекращение приема БЗД с коротким или средним периодом полувыведения (например, триазолам и темазепам) даже после относительно непродолжительного курса может сопровождаться выраженным ухудшением качества сна, которое в некоторых случаях превосходит исходный уровень, тогда как при назначении золпидема это явление практически не наблюдается [96,112,131,140-158]. Постепенное снижение дозировки значительно уменьшает частоту появления этого осложнения, а приме-

нение флуразепама и квазепамы практически не вызывает нарушения сна даже при одномоментной отмене терапии [89,91,141,142,159-167]. При длительном применении различных снотворных БЗД не отмечается усиления бессонницы даже при резком прекращении терапии, однако спустя некоторое время (в зависимости от времени выведения конкретного препарата) в рамках синдрома отмены у больного могут возникать затруднения при засыпании [148,168,169,170].

Синкопальные состояния и воспалительные реакции

Особенностью триазолобензодиазепинов является подавление способности тромбоцитаггивирующего фактора связываться с рецептором [171]. Ссылаясь на эту особенность, некоторые авторы связывают с приемом триазолама такое серьезное осложнение как появление буллезной сыпи на руках, ногах и языке, а также ряд других необычных признаков в рамках синдрома отмены [172,173]. Поскольку тромбоцитаггивирующий фактор является мощным спазмолитическим средством, высказывается предположение о причинной связи между приемом триазолама и возникновением синкопальных состояний по типу обмороков. Дополнительно в связи с этим эффектом предлагается относить к побочным реакциям возможные проявления воспаления и нарушения "микропроницаемости". К таким реакциям при приеме темазепама, флуразепама и триазолама относят фарингиты, глосситы, васкулиты, астматические проявления и отечность лица.

Судорожные приступы и психотические реакции

Возникновение судорожных приступов отмечается при отмене высоких дозировок триазолама или низких дозировок того же препарата на фоне употребления алкоголя [174-176]. FDA особо указало на связь между приемом триазолама и судорожными приступами в рамках абстиненции. При анализе историй болезни 150 больных с синдромом отмены БЗД у 3 из 25 больных, принимавших триазолам, возникли судорож-

ные приступы, а среди остальных 125 больных, принимавших другие БЗД, судорожные приступы наблюдались только у двух больных [178]. Существуют также, сообщения о появлении психотической симптоматики в сочетании с признаками делириозного расстройства сознания после прекращения приема триазолама в высоких дозировках [179].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снотворные препараты бензодиазепинового ряда имеют огромные преимущества перед своими предшественниками в плане безопасности их применения, однако сами они не лишены определенных отрицательных качеств [180]. В частности, резкое прекращение лечения препаратами короткого действия может сопровождаться такими осложнениями, как повторное возникновение тревоги, бессонницы, нарушение памяти, парадоксальная расторможенность и судорожные приступы. Если же при этом учесть, что не существует объективных доказательств эффективности долгосрочной терапии

препаратами этого ряда (свыше 12 недель), то единственным разумным вариантом их использования является назначение в виде непродолжительных, прерывистых курсов. Применение новых препаратов, таких как золпидем, может быть связано с меньшими сложностями, однако имеющийся опыт их назначения еще явно недостаточен.

ЛИТЕРАТУРА

1. File SE, Fellow S. Behavioral pharmacology of minor tranquilizers. *Pharmacol Ther* 1987; 35:265-290.
2. Ingram IM, Timbury GC Side effects of librium. *Lancet* 1960; ii: 766.
3. Dietch JT, Jennings RK. Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 184-188.
4. Lion JR. Benzodiazepines in the treatment of aggressive patients. *J Clin Psychiatry* 1979; 40: 70-71.
5. Kalina RK. Diazepam: its role in the prison setting. *Dis Nerv Sys* 1964; 25:101-107.
6. Greenblatt DJ, Alien MD, Noel BJ, Shader RL Special article: acute overdose with benzodia-

- zepine derivatives. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21:497.
7. Jatlow P, Dobular K, Bailey D. Serum diazepam concentrations in overdose. Their significance. *Am J Clin Pathol* 1979; 72 (4): 571-577.
 8. Divoll M, Greenblatt DJ, Lacasse Y, Shader RL Benzodiazepine overdose: plasma concentrations and clinical outcome. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 73: 381-383.
 9. Greenblatt DJ, Woo E, Alien MD, Orsulak PJ, Shader RI. Rapid recovery from massive diazepam overdose. *JAMA* 1978; 240 (17): 1872-1874.
 10. Bo O, Hafner O, Langard O, Trumpy JH, Bredesen J, Lunde PKM. Ethanol and diazepam as causative agents in road accidents. In: Israelstam S, Lambert S, eds. *Alcohol, drugs, and traffic safety*. Toronto: Addiction Research Foundation of Ontario, 1975.
 11. Skegg DCG, Richards SM, Doll R. Minor tranquilizers and road accidents. *Br Med J* 1979; i: 917-919.
 12. Warren R. Drugs detected in fatally injured drivers in the province of Ontario. In: Goldberg L, ed. *Alcohol, drugs, and traffic safety*. Vol 1. Stockholm: Almquist and Wiksell, 1981.
 13. O'Hanlon JF, Haak TW, Blaauw GJ, Riemersma JBJ. Diazepam impairs lateral position control in highway driving. *Science* 1982; 217: 79-81.
 14. McNair DM. Anti-anxiety drugs and human performance. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:609-617.
 15. Golombok S, Moodley P, Lader M. Cognitive impairment in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1988; 18: 365-374.
 16. Petursson H, Gudjonsson GH, Lader MH. Psychosomatic performance during withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *Psychopharmacology* 1983; 81: 345-349.
 17. Larson E, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987; 107:169-173.
 18. Hendler N, Cimini C, Ma T, Long D. A comparison of cognitive impairment due to benzodiazepines and to narcotics. *Am J Psychiatry* 1980; 137:828-830.
 19. Ron M. The alcoholic brain: CT scan and psychological findings. *Psychol Med Monograph (Suppl 3)*. Cambridge: Cambridge University Press, 1983.
 20. Lader MH, Ron M, Petursson H. Computed axial brain tomography in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1984; 14: 203-206.

21. Schmauss C, Krieg JC. Enlargement of cerebro-spinal fluid spaces in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1987; 17: 869-873.
22. Uhde TW, Kellner CH. **Cerebral ventricular size** in panic disorder. *J Affective Disord* 1987; 12: 175-178.
23. Poser W, Poser S, Roscher D, Argyrakos A. Do ben-zodiazepines cause cerebral atrophy [Letter]. *Lancet* 1983; i: 715.
24. Perera KMH, Powell T, Jenner FA. Computerized axial tomographic studies following long-term use of benzodiazepines. *Psychol Med* 1987; 17: 775-777.
25. Bowden CL, Fisher JG. Safety and efficacy of long-term diazepam therapy. *South Med J* 1980; 73: 1581-1584.
26. Laughren TP, Battey Y, Greenblatt DJ, Harrop DS III. A controlled trial of diazepam withdrawal in chronically anxious outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65:171-179.
27. American Psychiatric Association. **Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse.** Washington, DC: American Psychiatric Association, 1990.
28. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: outcome in 50 patients. *Br J Addiction* 1987; 82:665-671.
29. Olajide D, Lader M. **Depression following withdrawal from long-term benzodiazepine use: a report of four cases.** *Psychol Med* 1984; 14: 937-940.
30. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 1984; 288:1135-1140.
31. Mellor CS, Jain VK. Diazepam withdrawal syndrome. Its prolonged and changing nature. *Can Med Assoc J* 1982; 127:1093-1096.
32. Schmauss C, Apelt S, Emrich HM. Characterization of benzodiazepine withdrawal in high- and low-dose dependent psychiatric inpatients. *Brain Res Bull* 1987; 19: 393-400.
33. Busto U, Fornazzari L, Naranjo CA. Protracted tinnitus after discontinuation of long-term therapeutic use of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 5: 359-362.
34. Speirs CJ, Navey FL, Brooks DJ, Impallomeni MG. Opisthotonos and benzodiazepine withdrawal in the elderly. *Lancet* 1986; ii: 1101.
35. O'Flaherty S, Evans M, Epps A, Buchanan N. Cho-reoathetosis and clonazepam [Letter]. *Med J Australia* 1985; 142 (8): 453.
36. Rapport DJ, Covington EG. Motor phenomena in benzodiazepine withdrawal. *Hosp Comm Psychiatry* 1989; 40:1277-1279.

37. Hauser P, Devinsky O, De Bellis M, Theodore WH, Post RM. Benzodiazepine withdrawal delirium with catatonic features. Occurrence in patients with partial seizure disorder. *Arch Neurol* 1989; 46:696-699.
38. Arana GW, Epstein S, Molloy M, Greenblatt DJ. Carbamazepine-induced reduction of plasma al-prazolam concentrations: a clinical case report. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:448-449.
39. Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 1985; 291: 688-690.
40. Chouinard G. Additional comments on benzodiazepine withdrawal. *Can Med Assoc J* 1988; 139: 119-120.
41. Rickels K, Case G, Downing III Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983; 250: 767-771.
42. Rickels K, Fox IL, Greenblatt DJ. Clorazepate and lorazepam: clinical improvement and rebound anxiety. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 312-317.
43. Murphy SM, Owen RT, Tyrer PJ. Withdrawal symptoms after six weeks' treatment with diazepam [Letter]. *Lancet* 1984; ii: 1389.
44. Pecknold JC, McClure DJ, Fleury D, Chang D. Benzodiazepine withdrawal effects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982; 6:517-522.
45. Power KG, Jerrom DWA, Simpson RJ, Mitchell M. Controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six-week course of diazepam for generalized anxiety. *Br Med J* 1985; 290: 1246-1248.
46. Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 848-852.
47. Wells BG, Evans RL, Ereshefsky L, et al. Clinical outcome and adverse effect profile associated with concurrent administration of alprazolam and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:394-399.
48. Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW. The alprazolam to clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:175-178.
49. Rashid K, Patrissi G, Cook B. Multiple serious symptom formation with alprazolam. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Montreal, 1988.
50. Johnson LD, O'Malley PM, Bachman JG. National survey results on drug use from the monitor-

- ing the future study, 1975-1993. NIDA, NJH Publication No. 94-3804. 1994. USDHHS. Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
51. de Wit H, Griffiths RR. Testing the abuse liability of anxiolytic and hypnotic drugs. *Drug Alcohol Depend* 1991; 28:83-111.
 52. Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 848-852.
 53. Rickels K, Fox IL, Greenblatt DJ, et al. Clorazepate and lorazepam: clinical improvement and rebound anxiety. *Am J Psychiatry* 1988; 145:312-317.
 54. Shader RI, Greenblatt DJ. Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993; 328: 1398-1405.
 55. Salzman C. Behavioral side effects of benzodiazepines. In: Kane JM, Lieberman JA. *Adverse effects of psychotropic drugs*. New York: Guilford Press, 1992.
 56. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 1984; 288:1135-1140.
 57. Lader M, Morton S. Benzodiazepine withdrawal syndrome. *Br J Psychiatry* 1991; 158:435-436.
 58. Higgitt A, Fonagy P, Toone B, et al. The prolonged benzodiazepine withdrawal syndrome: anxiety or hysteria? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82:165-168.
 59. Tyrer P. The benzodiazepine post-withdrawal syndrome. *Stress Medicine* 1991; 7:1-2.
 60. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10:45-56.
 61. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981; i: 520-522.
 62. Keshavan MS, Crammer JL. Clonidine in benzo-diazepine withdrawal. *Lancet* 1985; 1: 1325-1326.
 63. Schweitzer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:448-452.
 64. Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Benzodiazepine dependence: management of discontinuation. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:63-68.
 65. Ayd FJ Jr. Oxazepam: update 1989. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5:1-15.
 66. Breier A, Charney DS, Nelson CJ. Seizures induced by abrupt discontinuation of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1606-1607.

67. Levy AB. Delirium and seizures due to abrupt al-prazolam withdrawal: case report. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 38-39.
68. Noyes R, Perry PJ, Crowe RR, et al. Single case study: seizures following the withdrawal of alprazolam. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 50-52.
69. Naylor MW, Grunhaus L, Cameron O. Single case study: myoclonic seizures after abrupt withdrawal from phenelzine and alprazolam. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 111-114.
70. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration Center for Drugs and Biologics. Seizures associated with Talprazolam. 1986.
71. Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:899-907.
72. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:908-915.
73. Tyrer P. Dependence as a limiting factor in the clinical use of minor tranquilisers. *Pharmacol Ther* 1988; 36:173-188.
74. Mellman TA, Uhde TW. Withdrawal syndrome with gradual tapering of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1464-1466.
75. Ayd FJ Jr. Benzodiazepine prescribing. *Int Drug Ther News* 1989; 24:41-42.
76. Kemper N, Poser W, Poser S. Benzodiazepin-abhängigkeit. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 105: 1707-1712.
77. Tyrer PJ, Seivewright N. Identification and management of benzodiazepine dependence. *Postgrad Med* 1984;60:41-44.
78. Rickels K, Case WG, Schweizer E. Withdrawal from benzodiazepines. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, eds. *Benzodiazepines: current concepts—biological, clinical and social perspectives*. West Sussex: John Wiley & Sons, 1990; 199-210.
79. Apelt S, Emrich HM. Sodium valproate in benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 950-951.
80. Schweizer E, Rickels K. Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986; 143 (12): 1590-1592.
81. Jerkovich GS, Preskorn SH. Failure of

buspirone to protect against lorazepam withdrawal symptoms [Letter]. *JAMA* 1987; 258: 204-205.

82. Farid BT, Bulto M. Benzodiazepine prescribing [Letter]. *Lancet* 1989; ii: 917.
83. Linnoila M, Erwin CW, Logue PE. Efficacy and side effects of flurazepam and a combination of amo-barbital and secobarbital in insomniac patients. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 117-123.
84. Baiter MB, Uhlenhuth EH. The beneficial and adverse effects of hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 7): 16-23.
85. Hindmarch I. Residual effects of hypnotics: an update. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 7): 14-15.
86. Church MW, Johnson LC. Mood and performance of poor sleepers during repeated use of flurazepam. *Psychopharmacology* 1979; 61: 309-316.
87. Members of the Consensus Panel, Freedman DX (panel chairman). Drugs and insomnia. The use of medications to promote sleep. *JAMA* 1984; 251: 2410-2414.
88. Kaolega S. Benzodiazepines and vigilance performance: a review. *Psychopharmacology* 1989; 91:143-156.
89. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Jacoby J, Kales JD. Quazepam and flurazepam: long-term use and extended withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 781-788.
90. Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M, Harmatz JS. Adverse reactions to triazolam, flurazepam, and placebo in controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:192-195.
91. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, MacLaughlin DS, Shader RI. Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly noninsomniacs. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:475-486.
92. Salkind MR, Silverstone T. A clinical and psychometric evaluation of flurazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 223-226.
93. Johnson L, Chernik D. Sedative hypnotics and human performance. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 72: 101-113.
94. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI. Benzodiazepine kinetics: implications for therapeutics and pharmacogeriatrics. *Drug Metab Rev* 1983; 14: 251-292.
95. Dement WC. Objective measurements of daytime sleepiness and performance comparing quazepam with flurazepam in two adult populations using the multiple sleep latency test. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (Suppl 9): 31-37.
96. Miller MM, Seidel WE, van den Hoed J, Greenblatt DJ, Dement WC. Comparative hypnotic ef-

- fects of flurazepam, triazolam, and placebo. A long-term simultaneous nighttime and daytime study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 2-13.
97. Kales A, Soldatos CR, Vela-Bueno A. Clinical comparison of benzodiazepine hypnotics with short and long elimination half-lives. In: Smith DE, Wes-son DR, eds. The benzodiazepines. Current standards for medical practice. Lancaster: MTP Press, 1986.
98. Bliwise D, Seidel WE, Karacan I, et al. Daytime sleepiness as a criterion in hypnotic medication trials: comparison of triazolam and flurazepam. *Sleep* 1983; 6:156-165.
99. Ellinwood E, Linnoila M, Marsh G. Plasma concentrations in chronic insomniacs of flurazepam and midazolam during fourteen-day use and their relationship to therapeutic effects and next-day performance and mood. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (Suppl): 68s-75s.
100. Nikaido AM, Ellinwood EH. Comparison of the effects of quazepam and triazolam on cognitive-neuromotor performance. *Psychopharmacology* 1987; 92:459-464.
101. Wickstrom E, Godtlibssen OB. The effects of quazepam, triazolam, flunitrazepam and placebo, alone and in combination with ethanol, on daytime sleep, memory, mood and performance. *Hum Psychopharmacol* 1988; 3:101-110.
102. Lee A, Lader M. Tolerance and rebound during and after short-term administration of quazepam, triazolam and placebo to healthy volunteers. *Int J Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 31-47.
103. Bixler EO, Kales A, Brubaker BH, Kales JD. Adverse reactions to benzodiazepine hypnotics: spontaneous reporting systems. *Pharmacology* 1987; 35: 286-300.
104. Lamphere J, Roehrs T, Zorick F, Koshorek G, Roth T. Chronic hypnotic efficacy of estazolam. *Drugs Exp Clin Res* 1986; 12:687-691.
105. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Tema-zepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1981; 21:321-340.
106. Walsh JK, Targum SD, Pegram V, et al. A multi-center clinical investigation of estazolam: short-term efficacy. *Curr Ther Res* 1984; 36:866-874.
107. Dominguez RO, Goldstein BJ, Jacobson AF, Stein-book RM. Comparative efficacy of estazolam, flurazepam, and placebo in outpatients with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 362-365.

108. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Catesby Ware J. Estazolam and flurazepam: a multi-center, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 1990; 40: 461-467.
109. Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB, Russek E. Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation of intermediate term effectiveness. *J Clin Pharmacol* 1976; 16: 399-406.
110. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, Soldatos CR, Nikiaus DE, Manfredi RL. Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and quazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 378-386.
111. Morgan K, Oswald I. Anxiety caused by a short-life hypnotic. *Br Med J* 1982; 284: 942.
112. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Early morning insomnia with rapidly eliminated benzodiazepines. *Science* 1983; 220:95-97.
113. Carskadon MA, Seidel WE, Greenblatt DJ, Dement WC. Daytime carryover of triazolam and flurazepam in elderly insomniacs. *Sleep* 1982; 5: 361-371.
114. Tan TL, Bixler EO, Kales A, Cadieux RJ, Goodman AL. Early morning insomnia, daytime anxiety, and organic mental disorder associated with triazolam. *J Fam Pract* 1985; 20: 592-594.
115. Adam K, Oswald I. Can a rapidly-eliminated hypnotic cause daytime anxiety? *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 115-119.
116. Moon CAL, Ankier SI, Hayes G. Early morning insomnia and daytime anxiety — a multicentre general practice study comparing loprazolam and triazolam. *Br J Clin Pract* 1985; Sept: 352-358.
117. DeTullio PL, Kirking DM, Zacardelli DK, Kwee P. Evaluation of long-term triazolam use in an ambulatory veterans administration medical center population. *Ann Pharmacother* 1989; 23: 290-293.
118. Poitras R. A propos d'episodes d'amnesies an-terogrades associes a l'utilisation du triazolam. *Union Med Can* 1980; 109:427-429.
119. Shader RI, Greenblatt DJ. Triazolam and anter-ograde amnesia: all is not well in the Z-zone [Editorial]. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3:273.
120. Huff JS, Plunkett HG. Anterograde amnesia following triazolam use by two emergency room physicians. *J Emer Med* 1989; 7:153-155.
121. Einarson TR, Yoder ES. Triazolam psychosis-a syndrome? *Drug Intell Clin Pharmacol* 1982; 16 (4): 330.

122. Schogt B, Cohn D. Paranoid symptoms associated with triazolam. *Can J Psychiatry* 1985; 130: 462-463.
123. Soldatos CR, Sakkas PN, Bergiannaki JD, Stefanis CN. Behavioural side effects of triazolam in psychiatric inpatients: report of five cases. *Drug Intell Clin Pharmacol* 1986; 20: 294-297.
124. Kirk T, Roache JD, Griffiths RR. Dose-response evaluation of the amnesic effects of triazolam and pentobarbital in normal subjects. *Clin Psychopharmacol* 1990; 10:161-168.
125. Regestein QR, Reich P. Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 280-283.
126. Morris HH, Estes ML. Traveler's amnesia: transient global amnesia secondary to triazolam. *JAMA* 1987; 258: 945-946.
127. Morris HH, Estes ML. In reply [Letter]. *JAMA* 1988; 259:351-352.
128. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN. Triazolam-induced brain impairment: frequent memory disturbances. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:A171.
129. Kales A, Vgontzas AN. Not all benzodiazepines are alike. In: Stefanis CN, Rabavilas AD, Soldatos CR, eds. *Psychiatry: a world perspective*. Vol 3. Amsterdam: Elsevier Science, 1990.
130. Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, et al. Next-day memory impairment with triazolam use. *Lancet* 1991;337:827-831.
131. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Jacoby JA, Kales JD. Lorazepam: effects on sleep and withdrawal phenomena. *Pharmacology* 1986; 32: 121-130.
132. Healy M, Pickens R, Meisch R, et al. Effects of clorazepate, diazepam, lorazepam, and placebo on human memory. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 436-439.
133. Lister RG, File SE. The nature of lorazepam-induced amnesia. *Psychopharmacology* 1984; 83:183-187.
134. Mac DS, Kumar R, Goodwin DW. Anterograde amnesia with oral lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1985;46:137-138.
135. Sandyk R. Transient global amnesia induced by lorazepam. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8:297-298.
136. Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 87-94.
137. Roth T, Hartse KM, Saab PG, Piccione PM, Kram-er M. The effects of flurazepam, lorazepam, and triazolam on sleep and memory. *Psychopharmacology* 1980; 70: 231-237.
138. Kowley G, Springen K, Iarovice D, Hager M. Sweet dreams or a nightmare? *News-week* 1991; (Aug 19): 38-44.
139. Wysowski DK, Barash D. Adverse behavioral reactions attributed to triazolam in the Food and Drug Administration's Spontaneous Reporting System. *Arch Intern Med* 1991; 151:2003-2008.
140. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Scharf MB, Kales JD. Effectiveness of temazepam with short-, intermediate-, and long-term use.-sleep laboratory evaluation. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 110-118.
141. Mamelak M, Csima A, Price V. A comparative 25-night sleep laboratory study on the effects of quazepam and triazolam on the sleep of chronic insomniacs. *J Clin Pharmacol* 1984; 24:65-75.
142. Oswald L, Adam K, Borrow S, Odzikowski C. The effects of two hypnotics on sleep, subjective feelings and skilled performance. In: Passouant P, Oswald I, eds. *Pharmacology of the states of alertness*. Elmsford, NY: Pergamon Press, 1979.
143. Adam K, Oswald I, Shapiro C. Effects of loprozepam and of triazolam on sleep and overnight urinary cortisol. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 82: 389-394.
144. Kales A, Bixler EO, Soldatos CR, Mitsky DJ, Kales JD. Dose-response studies of lormetazepam: efficacy, side effects, and rebound insomnia. *J Clin Pharmacol* 1982; 22: 520-530.
145. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Goff PJ, Vela-Bueno A. Midazolam: dose-response studies of effectiveness and rebound insomnia. *Pharmacology* 1983; 26:138-149.
146. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, Soldatos CR, Manfredi RL. Alprazolam: effects on sleep and withdrawal phenomena. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 508-515.
147. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD. Flu-nitrazepam. An investigational hypnotic drug: sleep laboratory evaluations. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 569-578.
148. Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. Rebound insomnia and

rebound anxiety: areview.
Pharmacology 1983;
26:121-137.

- 149- Scharf MB, Bixler EO, Kales A,
Soldatos CR. Long-term sleep
laboratory evaluation of fluni-
trazepam.
Pharmacology
1979; 19:173-181.

150. Mamelak M, Csima A, Price V. The effects of bro-tizolam on the sleep of chronic insomniacs. **Br J Clin Pharmacol** 1983; **16** (Suppl): 377-382.
151. Monti JM. Sleep laboratory and clinical studies of the effects of triazolam, flunitrazepam and flurazepam in insomniac patients. **Methods Find Exp Clin Pharmacol** 1981; **3**: 303-326.
152. Monti JM, Debellis J, Gratadoux E, et al. Sleep laboratory study of the effects of midazolam in insomniac patients. **Eur J Clin Pharmacol** 1982; **21**: 479-484.
153. Roth T, Kramer M, Lutz T. Intermediate use of triazolam: a sleep laboratory study. **J Int Med Res** 1976; **4**: 59-62.
154. Scharf MB, Kales A, Bixler EO, Jacoby JA, Schweitzer PK. Lorazepam—efficacy, side effects and rebound phenomena. **Clin Pharmacol Ther** 1982; **31**: 175-179.
155. Vela-Bueno A, Oliveros JC, Dobladez-Blanco B, et al. Brotizolam: a sleep laboratory evaluation. **Eur J Clin Pharmacol** 1983; **25**: 53-56.
156. Vogel GW, Thurmond A, Gibbons P, et al. The effect of triazolam on the sleep of insomniacs. **Psychopharmacology** 1975; **41**: 65-69.
157. Vogel GW, Barker K, Gibbons P, Thurmond A. A comparison of the effects of flurazepam 30 mg and triazolam 0.5 mg on the sleep of insomniacs. **Psychopharmacology** 1987; **47**: 81-86.
158. Gillin JC, Spinweber CH, Johnson LC. Rebound insomnia: a critical review. **J Clin Psychopharmacol** 1989; **9**: 161-172.
159. Dement WC, Carskadon MA, Mitler MM, Phillips RL, Zarcone VP. Prolonged use of flurazepam: a sleep laboratory study. **Behav Med** 1978; **5**: 25-31.
160. Kales A, Bixler EO, Scharf M, Kales JD. Sleep laboratory studies of flurazepam: a model for evaluating hypnotic drugs. **Clin Pharmacol Ther** 1976; **19**: 576-583.
161. Kales A, Alien C, Scharf MB, Kales JD. Hypnotic drugs and their effectiveness. All night EEG studies of insomniac subjects. **Arch Gen Psychiatry** 1970; **23**: 226-232.
162. Kales A, Kales JD, Bixler EO, Scharf MB. Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobar-bital. **Clin Pharmacol Ther** 1975; **18**: 356-363.
163. Kales J, Kales A, Bixler EO, Slye ES. Effects of placebo and flurazepam on sleep patterns in insomniac subjects. **Clin Pharmacol Ther** 1971; **12**: 691-697.

164. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Zinny MA, Sha-der RL. Effect of gradual withdrawal on the rebound sleep disorder after discontinuation of triazolam. **N Engl J Med** 1987; 317: 722-728.
165. Bliwise D, Seidel W, Greenblatt DJ, Dement W. Nighttime and daytime efficacy of flurazepam and oxazepam in chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 1984; 141:191-195.
166. Mendelson WB, Weingartner H, Greenblatt DJ, Garnett D, Gillin JC. A clinical study of flurazepam. **Sleep** 1982; 5: 350-360.
167. Berlin RM, Conell LJ. Withdrawal symptoms after long-term treatment with therapeutic doses of flurazepam: a case report. *Am J Psychiatry* 1983; 140:488-490.
168. Schnieder-Helmert D. Why low-dose benzodi-azepine-dependent insomniacs can't escape their sleeping pills. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:706-711.
169. Lagier G. Troubles possible apres arret d'un traitement prolonge par les benzodiazepines chez rhomme (toxicomanies exclues). *Thera-pie* 1985; 40: 51-57.
170. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. **N Engl J Med** 1986; 315: 854-859.
171. Komecki E, Lenox RH, Hardwick DH, Bergdahl JA, Ehrlich YH. Interactions of the alkyl-ether-phospholipid, platelet activating factor (PAF) with platelets, neural cells, and the psychotropic drugs triazolobenzodiazepines. *Adv Exp Med Biol* 1987; 221:477-488.
172. van der Kroef C. Het Halcion-syndroomeen iatro-gene epidemie in Nederland. *Tijdschr Alcohol Drugs* 1982; 8: 156-162.
173. Adam K, Oswald I. Possible mechanism for adverse reactions to triazolam [Letter]. *Lancet* 1991; 338:1157.
174. Tien Y, Gujavarty KS. Seizure following withdrawal from triazolam. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1516-1517.
175. Schneider LS, Syapin PJ, Pawluczyk S. Seizures following triazolam withdrawal despite benzo-diazepine treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 418-419.
176. Laplane D, Baulac M, Lacombley L. Convulsions douze heures apres la prise d'une benzodi-azepine a demi-vie courte. *La Press Medicale* 1988; 17:439.

177. Anello C. Adverse behavior reactions attributed to triazolam in the PDA's Spontaneous Reporting System. Presentation to Pharmacological Drugs Advisory Committee Meeting, Washington, DC, September 1989.
178. Martinez-Cano H, Vela-Bueno A. Triazolam [Letter]. *Lancet* 1991; 337:1483.
179. Heritch AJ, Capwell R, Roy-Byrne PP. A case of psychosis and delirium following withdrawal from triazolam. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 168-169.
180. Gelenberg AJ, ed. The use of benzodiazepine hypnotics: a scientific examination of a clinical controversy. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl2):1-87.
181. Sunter JP, Bal TS, Cowan WK. Three cases of triazolam poisoning. *Br Med J* 1988; 297: 719.
182. O'Dowd JJ, Spragg PP, Routledge PA. Fatal triazolam poisoning. *Br Med J* 1988; 297: 1048.
183. Busto V, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986; 315:854-859.

Диагностика и лечение других расстройств

Панические расстройства

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В 1964 г. Klein описал синдром со следующими характерными особенностями:

- Внезапное спонтанное появление ощущений *ужаса и тревоги*.
- Наличие выраженных *вегетативных проявлений* тревоги.
- *Желание любой ценой ускользнуть* из создавшейся ситуации и вернуться в безопасное место.
- *Фобическое избегание* тех мест и ситуаций, где возникают подобные приступы [1].

Такие приступы обычно возникают в общественных местах (многолюдные магазины и базары, автобусы, лифты и др.). По существу, такой больной испытывает три вида расстройств: собственно *паническую атаку*; *тревогу*, спроецированную в будущее и заключающуюся в ожидании такого же состояния в определенных ситуациях; и наконец, *фобическое избегание* ситуаций, которых он опасается.

Клиническое разнообразие состояния таких больных все же не предполагает обязательного обнаружения всех симптомов, описанных для подобных расстройств. У части больных

(возможно, около 25%) подобные приступы не сопровождаются субъективным ощущением тревоги или наблюдаемые признаки не в полной мере соответствуют диагностическим критериям (так называемый неполный приступ). В этом случае больной испытывает сердцебиение, повышенную потливость и тремор, которые не сопровождаются ощущением острой тревоги. Последнее принципиально важно, поскольку очень часто в общественных местах или в определенных ситуациях могут неожиданно и беспричинно самостоятельно возникать соматические проявления тревоги. Хотя это может случиться в общественном месте, но не обязательно под воздействием психогенно-травмирующего фактора или в эмоционально-напряженной ситуации. Когда это случается впервые, больные чаще всего пытаются обратиться к врачу по скорой помощи. Обычно их тщательно обследуют и после этого заверяют, что они здоровы и что это всего-навсего стресс. Но, самое интересное, что подобный приступ возникает вне стрессовой ситуации и реактивная модель расстройства для понимания состояния больного не подходит. Другими словами, объяснение, предлагаемое медицинским персоналом, является невер-

ным, так как не соответствует тому, что на самом деле произошло с больным. В результате больной чаще всего начинает допускать наличие у него нераспознанного соматического расстройства. Такие состояния чаще всего впервые появляются в третьем десятилетии жизни и в некоторых наиболее тяжелых случаях вынуждают больного не выходить из дома на протяжении многих лет. **Семейные исследования панических расстройств свидетельствуют о повышенной частоте подобных приступов у прямых родственников [2].**

Тяжелым и закономерным осложнением этого синдрома является злоупотребление седативными средствами и алкоголем, формирующееся при попытках заниматься самолечением. В нескольких исследованиях было показано, что при успешно проведенной терапии антидепрессантами у таких больных никогда повторно не формируется злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, тогда как в контрольной группе больные, не получавшие активных лекарственных средств, возобновляют злоупотребление психоактивными веществами в степени, требующей лечения в стационарных условиях. Другим осложнением является высокий риск совершения суицидальных попыток, не уступающих по частоте суицидам при депрессивном расстройстве [3-6].

Синдром пролабирования митрального клапана

Этот синдром встречается чаще у больных с паническими расстройствами, чем в общей популяции населения. Он характеризуется наличием шума в области верхушки сердца во время систолы. К другим проявлениям синдрома относятся постоянное ощущение больным своего сердца, атипичные боли в грудной клетке, дрожание, одышка, слабость, утомляемость, головокружение, а также различные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (например, кифосколиоз и другие изменения осанки). У больных с синдромом пролабирования митрального клапана часто отмечается повышенное содержание в моче адреналина и норадре-

налина. Объективно диагноз может быть подтвержден эхокардиографией.

Синдром ДаКосты (DaCosta)

Синдром раздраженного сердца, кардиальный невроз, или синдром DaCosta, описан со времени Гражданской войны. К его симптомам относятся различные кардиологические нарушения и повышенный уровень активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (повышенный уровень или повышенная чувствительность к периферическим катехолами-нам). У этих больных отмечается частое появление панических приступов, связанных с повышением уровня содержания лактата в крови в сочетании с повышенным выделением адреналина с мочой.

До сих пор не установлен характер взаимоотношений между паническими приступами, синдромом пролабирования митрального клапана, синдромом ДаКосты и повышенным симпатическим тонусом.

Пробы на паническое расстройство

В 1951г. Cohen и White описали у больных с так называемым "синдромом усилия" — чрезмерное повышение уровня молочной кислоты после интенсивной физической нагрузки [7]. Затем Pitts и McClure показали, что у таких больных, в отличие от здоровых лиц в контрольной группе, введение лактата может вызывать приступы тревоги [8]. В дальнейшем Kelly отметил, что положительное терапевтическое действие лекарства проявляется в прекращении панических приступов, спровоцированных повышением уровня молочной кислоты [9]. И наоборот, неэффективные средства не предотвращают панических приступов, вызванных введением молочной кислоты. Liebowitz и др. пришли к аналогичным выводам [10]. Панические приступы также провоцировались введением таких веществ, как CO₂, изопротеренол, метахлорофенил пиперизин (тСРР) и флумазенил. Механизмы действия этих веществ, способствующих возникновению подобных симптомов, позволяют судить о биологической природе панических расстройств [11].

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Так же, как генерализованное тревожное расстройство (ГТР), паническое расстройство (ПР) в сочетании с фобиями или без них является хроническим, ведущим к выраженному психическому снижению, заболеванием [12-16]. Лечение этого расстройства (хотя общепринятых схем не существует) включает:

- Определенные бензодиазепиновые препараты (БЗД).
- Антидепрессанты.
- Гетероциклические.
- Определенные селективные ингибиторы ре-аптейка серотонина (SSRI).
- Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО).
- Поведенческая *или* когнитивная психотерапия самостоятельно или в комбинации с фармакотерапией.

Применение лекарств часто предотвращает развитие панических приступов, однако, не всегда может влиять на предшествующую этому тревогу. Таким образом, больные по-прежнему могут ожидать наступления приступов паники, не отдавая себе отчета в том, что на фоне лекарственной терапии они обычно не повторяются. Больные могут настаивать на том, что никакого улучшения не наступило, потому что они по-прежнему не могут заставить себя появляться в общественных местах и проверить на практике эффект лекарственной терапии. После подавления панических приступов с помощью SSRI, имипрамина, фенелзина или альпразола-ма больные должны осознать, что повторения приступов больше не будет. Таким образом, реакция на лечение позволяет подразделить имеющийся синдром на два патопсихологические процессы: приступы паники и предшествующая тревога. Психологические способы лечения иногда бывают полезны для преодоления предшествующей тревоги и дают возможность больному находиться в ситуациях, при которых чаще всего возникали панические приступы.

Бензодиазепины

До 80-х годов БЗД считались малоэффективными в лечении ПР. Однако первые контролируемые испытания триазолобензодиазепамина *альпразола* продемонстрировали, что он обладает антипаническими свойствами, но при условии назначения в больших дозировках (4-10 мг/сут), чем при применении его в качестве анксиолитического средства. Терапевтическое действие альпразола наступает в течение первой недели, а для проявления действия антидепрессантов требуется несколько недель. Это особенно интересно в связи с тем, что альпразолам может также обладать антидепрессивными свойствами и использоваться при лечении депрессивных расстройств. Это позволяет сделать вывод, что при этих двух заболеваниях могут применяться различные классы лекарственных веществ.

Другой высокопотенцированный БЗД — *клоназепам* также оказался эффективным при лечении панических расстройств. Дополнительно можно указать, что *диазепам*, *лоразепам*, *бромзепам* и *клобазам* в высоких дозировках также могут предотвращать наступление панических приступов [17].

Альпразолам

Эффективность кратковременной терапии

Данные нескольких краткосрочных испытаний показали, что альпразолам уменьшает частоту и интенсивность приступов паники, хотя как минимум в одном исследовании не было обнаружено разницы в эффективности альпразола и плацебо [18-26] (табл. 13.1). В первой фазе совместного мультицентрового исследования, включавшего 500 больных в 8 научных центрах, альпразолам к концу 1-й недели лечения был более эффективен, чем плацебо, в купировании спонтанно возникающих и ситуационно обусловленных панических приступов тревоги и вторично формирующейся функциональной несостоятельности больных [22]. К 4-й неделе паническое расстройство не наблюдалось у 50% больных, принимающих альпразолам и у 28% — плацебо. Однако к 8-й неделе этот процент в

Таблица 13.1.

Эффективность альпразолама в сравнении с плацебо: лечение панического расстройства

Число исследований	Число больных	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на альпразолам, %	Число больных, проявивших терапевтическую реакцию на плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
7	1486	72	45	26	122,7	2×10^{-28}

группе плацебо также увеличился — до 50%, а в группе альпразолама — до 59%. Исследователи отмечают, что эти данные не могут отражать индивидуальную эффективность лечения с течением времени, а относятся только к групповым показателям. Они также предложили ряд методических возможных объяснений высоких показателей терапевтической реакции в группе плацебо, включая психотерапевтический эффект самого факта включения больных в клиническое исследование [27-29].

Эффективность долгосрочной терапии

Вопрос о преимуществах применения альпразолама в плане отдаленной перспективы остается в основном открытым. Достигнутое улучшение состояния больных сохраняется по мере продолжения назначений препарата, однако в нескольких работах была продемонстрирована высокая частота обострений заболевания в течение четырнадцати месяцев катамнестического наблюдения больных после прекращения лечения [30-32].

Nagy и др. в течение 2,5 лет наблюдали 60 больных с ПР или агорафобией с паническими атаками. Больным изначально на протяжении четырех месяцев проводилась комбинированная лекарственная и психотерапия с последующей поддерживающей терапией альпразоламом [33]. Nagy и др. отметили, что достигнутый эффект сохранялся при продолжении назначений альпразолама и при этом не развивалась толерантность к препарату. Более того, этот эффект сохранялся у многих больных при дальнейшем снижении дозировки и прекращении лечения. Наличие признаков депрессии в анамнезе или в текущем состоянии больных ассоциировалось с большей тяжестью заболевания. Депрессивные состояния возникали у таких боль-

ных после прекращения лечения и не предотвращались поддерживающим лечением альпразоламом в комбинации с поведенческой терапией. К недостаткам этого исследования можно отнести комплексность проводимой терапии, которая не позволяла дифференцировать удельный вес каждого из компонентов терапии в достигнутом конечном эффекте каждым из компонентов.

Дозировка

Альпразолам в связи с непродолжительностью его действия (2-6 ч) назначается в отдельных дозировках в течение дня (до 4-5 приемов). При лечении ПР эффективные дозировки альпразолама составляют от 2 до 10 мг/сут, существенно больше, чем рекомендуемые для лечения генерализованного тревожного расстройства. В одном из исследований с использованием метода фиксированных дозировок было показано, что 60% больных проявляют положительную терапевтическую реакцию при дозировке в 2 мг/сут, а на 6 мг/сут положительно реагирует 75% больных. В другом исследовании было показано, что дозировка в 6 мг/сутки более эффективна, чем 2 мг/сут [34, 35].

Существуют свидетельства, что поддерживающая дозировка альпразолама может быть значительно ниже, чем исходные дозировки. Это отмечалось в исследовании Nagy и др., а также и в ряде других работ [30, 33, 36]. В противоположность этому Rashid и др. отмечали необходимость повышения дозировки альпразолама с течением времени [37].

Осложнения терапии альпразоламом

Наиболее типичными осложнениями при лечении ПР альпразоламом являются чрезмерная седация, атаксия и повышенная утомляемость

[37]. Толерантность к седативному действию формируется в течение нескольких дней после начала лечения, однако такое приспособление может носить только частичный характер. В ходе упомянутого мультицентрового исследования на 4-й и 8-й неделе многие больные продолжают испытывать седацию (48% и 39% соответственно), атаксию (25% и 16% соответственно) и повышенную утомляемость (19% и 16% соответственно) [22]. В открытом исследовании амбулаторных больных, которые принимали альпразолам в среднем 13,3 месяца, Rashid и др. описали появление следующих симптомов:

- *Тугоподвижность* суставов или колющие боли в костях и суставах.
- Чрезмерная *слезливость* без соответствующего аффекта.
- Ощущение *стеснения* в межреберных мышцах.
- Затруднение *дыхания* и/или нехватка воздуха.
- *Расстройства аккомодации*.
- Кратковременные состояния *обильной потливости*.
- Частая *смена настроения* [37].

Некоторые из признаков напоминали проявления синдрома отмены, возникающие спустя 4 ч после приема последней дозы препарата. Другие признаки побочного действия альпразолама, включающие раздражительность, повышенную тревогу и панические симптомы, можно было принять за проявление "междозового" обострения [38].

Применение альпразолама при лечении больных с ПР часто сопровождается появлением депрессивной симптоматики (аналогичные данные получены в отношении клоназепама и лоразепама) [32,33,39-41]. Во многих работах указывается на возникновение признаков агрессивности и потери контроля над собственным поведением у больных с ПР, принимающих БЗД, в частности альпразолам [42-45]. По данным FDA, альпразолам занимает второе место (из 329 препаратов) после триазолама по частоте возникновения реакции враждебного поведения, совпадающих с приемом препарата [46].

Клинические признаки, возникающие при прекращении приема альпразолама

Прекращение терапии альпразоламом требует постепенного снижения дозировок на протяжении длительного времени даже в тех случаях, когда препарат назначается всего на несколько недель. Несмотря на постепенное снижение дозировок препарата, у многих больных ухудшается клиническое состояние, в том числе возобновляется тревога и приступы паники [30, 32, 47-50]. В табл. 13.2 приведены другие симптомы, наблюдаемые при прекращении лечения альпразоламом. У некоторых больных симптомы отмены возникают только тогда, когда дозировка препарата снижается до очень низкого уровня [47,48,51]. Проявления синдрома отмены могут наблюдаться на протяжении четырех недель, хотя у большинства больных они исчезают в течение 1-2 недель [32, 47]. Резкая отмена назначений связана с высоким риском возникновения психотических реакций и судорожных приступов [52-54]. На рис. 13-1. представлена схема постепенной отмены альпразолама.

Таблица 13.2.
Симптомы, описанные при прекращении назначений альпразолама в процессе лечения панического расстройства

Растерянность
Нечеткость восприятия
Обостренная чувствительность к внешним стимулам
Нарушение сна
Парестезии
Мышечное напряжение, подергивания и судороги
Диарея
Снижение аппетита
Потеря в весе
Общее недомогание
Слабость
Тахикардия
Головокружение
Бледность
Повышенная потливость
Депрессивная симптоматика
Раздражительность
Повышение уровня концентрации кортизола в крови
Головные боли
Неусидчивость